

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

U.E.R. MÉDECINE LYON - NORD

Année 1976 - N°00284

**LA NEPHROPATHIE LUPIQUE : ANALYSE DE 73 CAS.
ASPECTS EVOLUTIFS ET THERAPEUTIQUES**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon I
et soutenue publiquement le 5 Juillet 1976
pour obtenir

le grade de Docteur en Médecine

par

Patrice DETEIX

né le 7 Mai 1947

à Clermont-Ferrand





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554226_0040

Université Claude Bernard L Y O N I

U.E.R. Médecine L Y O N - N O R D

Année 1976 - N° 284

Titre de la Thèse

La néphropathie lupique : analyse de 73 cas.

Aspects évolutifs et thérapeutiques

Thèse présentée à l'Université Claude Bernard Lyon I

et soutenue publiquement le 5 juillet 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Patrice Deteix

né le 7 mai 1947

à 63000 Clermont - Ferrand

Universiteit Utrecht - Utrecht 1900

Utrecht - Utrecht 1900

Utrecht - Utrecht 1900

Utrecht - Utrecht 1900

Utrecht - Utrecht 1900

Utrecht - Utrecht 1900



Utrecht - Utrecht 1900

Utrecht - Utrecht 1900

Utrecht - Utrecht 1900

Utrecht - Utrecht 1900

Utrecht - Utrecht 1900

Utrecht - Utrecht 1900

Université Claude Bernard Lyon I

U.E.R. Médecine Lyon - Nord

Domaine Rockefeller

69373 Lyon Cedex 2

Président de l'Université :

Professeur D. Germain

Premier Vice-Président : Professeur E. Elbaz

Deuxième Vice-Président : M. Poncet

Troisième Vice-Président : M. Bonnet

Secrétaire Général : M. Rambaud

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université :

MEDECINE : Grange-Blanche - Directeur : M. Le Docteur B. SALLE (M C A)
Alexis-Carrel - Directeur : M. Le Professeur C. GIROD
Sud-Ouest - Directeur : M. Le Professeur J. ROBERT
Lyon-Nord - Directeur : M. Le Professeur J.P. GARIN
Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. Le Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. Le Docteur A. MORGON (M C A)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. Le Professeur L. ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. Le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil d'U.E.R. : M. Le Professeur R. GUILLET
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. Le Professeur H. BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur : M. Le Professeur R. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. Le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. Le Professeur J. BRUN

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M. R. FONTANGES (M C A)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 :

Directeur : M. Le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 :

Directeur : M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. Le Professeur J.H. BIGAY

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. Le Professeur A. SARAZIN

MECANIQUE : Directeur : M. Le Professeur J. MATHIEU

A Agnès,

A Christophe, Anne-Sophie et Caroline,

ils font chaque jour ma joie .

A mes parents,

avec toute mon affection et ma profonde reconnaissance .

A mes frères et à leurs familles,

A ma belle-mère,

A mes belles-soeurs,

A mon beau-frère .

A tous mes amis .

A notre Président de Thèse ,

Monsieur le Professeur J. Traeger ,

Nous avons passé un an de notre Internat
dans son Service, c'est un excellent souvenir .
Nous allons pouvoir travailler au sein de son équipe,
c'est un merveilleux projet .

Qu'il trouve ici l'expression

de notre très respectueuse admiration .

A Monsieur le Professeur J. Thivolet ,

Il nous a donné l'idée de ce travail

lors de notre passage dans son Service .

Nous sommes conscient de n'avoir qu'effleurer

le sujet .

Nous espérons pouvoir, dans l'avenir, établir

de nouveaux ponts entre sa discipline et la nôtre.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. Zech ,

Ce sujet lui est particulièrement cher,

nous espérons ne pas trop le décevoir .

Son expérience clinique nous séduit,

nous sommes heureux d'en avoir profité.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. Revillard ,

Il nous a passionné pour l'immunologie.

La précision et l'étendue de ses connaissances

nous impressionnent.

Qu'il trouve ici l'expression

de notre très sincère attachement.

A Messieurs les Professeurs

A. Bertoye ,

F. Tolot ,

E. Lejeune et M. Bouvier ,

P. Girard, B. Schott et M. Trillet ,

R. Creyssel ,

chez qui nous avons effectué notre Internat .

A tous ceux qui travaillent

dans le Service de Néphrologie ,

en particulier aux membres du Laboratoire d'Histologie,

Madame Blant , Madame Colon et G. Janin ,

pour leur aide précieuse .

P l a n

Chapitre I.	Introduction
Chapitre II.	Caractères étiologiques
Chapitre III.	Etude histopathologique
Chapitre IV.	Physiopathologie
Chapitre V.	Etude clinique
Chapitre VI.	Etude biologique
Chapitre VII.	Thérapeutique
Chapitre VIII.	Conclusion
Bibliographie	

Chapitre I.

Introduction

La localisation rénale du lupus érythémateux aigu disséminé est remarquable à de nombreux points de vue.

La néphropathie n'est pas la plus fréquente des manifestations viscérales de la maladie lupique, mais elle figure parmi les plus préoccupantes quand il s'agit de donner un avis sur le pronostic.

Cette localisation peut être analysée de manière très précise grâce à la ponction biopsie rénale et aux techniques histologiques complémentaires que sont la microscopie optique, les techniques d'immunofluorescence, et la microscopie électronique.

Elle constitue un modèle physiopathologique particulièrement intéressant dont l'étude a pu être menée chez certains animaux qui présentent spontanément une maladie analogue.

Elle demeure, sur le plan de la thérapeutique, l'objet de controverses importantes au sujet de l'efficacité comparée des corticoïdes et des immunodépresseurs.

Enfin, des thérapeutiques jusqu'alors non appliquées aux maladies de système, l'hémodialyse et la transplantation rénale, ont évidemment profondément modifié l'évolution des formes majeures avec insuffisance rénale.

H i s t o r i q u e

Les premiers travaux effectués sur la néphropathie lupique datent d'une cinquantaine d'années (177). Ces études faisaient alors parfois état d'associations restreintes de localisations de la maladie lupique : BAEHR décrivait les complications rénales de l'endocardite de Libman-Sachs (25). Ce même auteur fut l'un des premiers

2.

à analyser l'histologie des lésions de la néphropathie lupique, il est à l'origine de la classique description des anses capillaires glomérulaires dans la néphropathie lupique, anses dites en "wire-loop" ou en fil de fer. Par la suite, plusieurs revues générales cliniques et histopathologiques doivent être retenues parmi une très abondante littérature : celles de KLEMPERER en 1941 (183), de MUEHRCKE en 1957 (232), de BALDWIN en 1970 (26), d'ESTES en 1971 (109) et de POLLAK en 1964 (254) et en 1974 (251) pour les auteurs anglo-saxons. En France on doit citer les revues générales de MERY (220), de ZECH (323), et de FOURNIE (113).

Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la néphropathie lupique sont étroitement liés aux travaux effectués dans deux domaines de l'immunologie : la pathologie des immuns-complexes et l'auto-immunité.

Les études de DIXON (88,90), de COCHRANE (68,69) et de LAMBERT (194) ont précisé la pathogénie des lésions à immuns-complexes. Les éluions réalisées à partir de reins lupiques, en particulier par les équipes de KOFFLER (187) et KRISHMAN (190), ont prouvé la responsabilité des anticorps antinucléaires dans la genèse des lésions rénales. Les mêmes animaux à manifestations autoimmunes spontanées qui ont permis l'analyse des glomérulo-néphrites à immuns-complexes sont utilisés pour rechercher les anomalies structurales et physiologiques du système immunitaire. La responsabilité du thymus (311), le déficit d'une des fonctions lymphocytaires T (22, 23) paraissent bien établis. Il reste actuellement à préciser les causes de l'autoimmunisation et deux facteurs semblent devoir être retenus, l'un génétique et l'autre viral.

En l'absence de notions étiologiques bien précises, le traitement de la néphropathie lupique reste celui des maladies à "composante autoimmune". Dès 1962 POLLACK insistait sur le rôle favorable de la corticothérapie à hautes doses (253) et depuis une dizaine d'années les auteurs essayent d'introduire, la plupart du temps en association, les agents immunodépresseurs.

But du travail

Le nombre important de néphropathies lupiques traitées dans le cadre de la Clinique de Néphrologie, l'existence d'observations complètes datant maintenant de plus de 15 ans, les relations géographiques privilégiées entretenues avec la Clinique de Dermatologie, ont déjà permis deux revues générales sur la localisation rénale du lupus érythémateux aigu disséminé en 1967 (116) et en 1972 (323).

Beaucoup des malades alors étudiés ont été repris dans notre étude et les trois dernières années ont porté le nombre des cas inventoriés et traités à 73.

Nous avons repris ces dossiers avec l'idée principale de dégager des corrélations entre la forme histologique de la néphropathie lupique et, d'une part son aspect évolutif, d'autre part l'efficacité de la thérapeutique (corticoïdes et immunodépresseurs).

Sélection des malades

Ils proviennent d'un Service de néphrologie d'adultes, de ce fait 70, sur les 73, sont âgés de plus de 15 ans, 3 enfants cependant sont intégrés dans l'étude.

Tous les malades ont eu au moins un examen histologique et tous ont une protéïnurie permanente. Nous avons en effet éliminé de l'étude deux malades porteurs d'un lupus pour lesquels la protéïnurie n'avait été retrouvée qu'à un ou deux examens, l'histologie montrait des lésions glomérulaires minimales. Ceci a été fait dans le but de rendre le groupe étudié plus homogène.

Dans les 73 cas, le diagnostic de lupus érythémateux aigu disséminé a été établi en accord avec les critères proposés

4.

par DUBOIS (95). Nous avons retenu les cas où se trouvent réunis : soit quatre, ou plus, critères majeurs ; soit trois critères majeurs et deux, ou plus, critères mineurs ; soit deux critères majeurs avec trois, ou plus, critères mineurs ; c'est-à-dire, pour DUBOIS (95 : page 531), les lupus érythémateux aigus disséminés certains et probables.

En outre, toujours en accord avec cet auteur, la présence de cellules LE typiques suffit, à elle seule, pour poser le diagnostic de lupus érythémateux aigu disséminé si on élimine une polyarthrite rhumatoïde à cellules LE et en exigeant, dans ce cas, qu'il n'y ait aucun autre signe de lupus érythémateux aigu disséminé. DUBOIS relève, sur 116 recherches positives de cellules LE : 102 lupus érythémateux aigus disséminés, 12 polyarthrites.

Deux modifications ont été apportées à la liste des critères de maladie lupique : 1°. la présence d'anticorps antinucléaires, ACAN, anti-ADN, quel que soit leur titre, a été considérée comme un critère majeur ; 2°. la présence de ces mêmes ACAN - antiADN à un taux égal ou supérieur à 1 / 256 a été considérée comme élément suffisant pour faire porter le diagnostic de lupus érythémateux aigu disséminé (41).

Bien entendu, d'autres critères diagnostiques peuvent être proposés (84,132), mais la liste de critères choisie nous a semblé la mieux équilibrée entre les symptômes relevant de différents organes et la plus complète (259).

Le Tableau I. (page 5) résume les causes d'élimination de 23 dossiers de cette étude, dossiers présélectionnés comme néphropathies lupiques éventuelles.

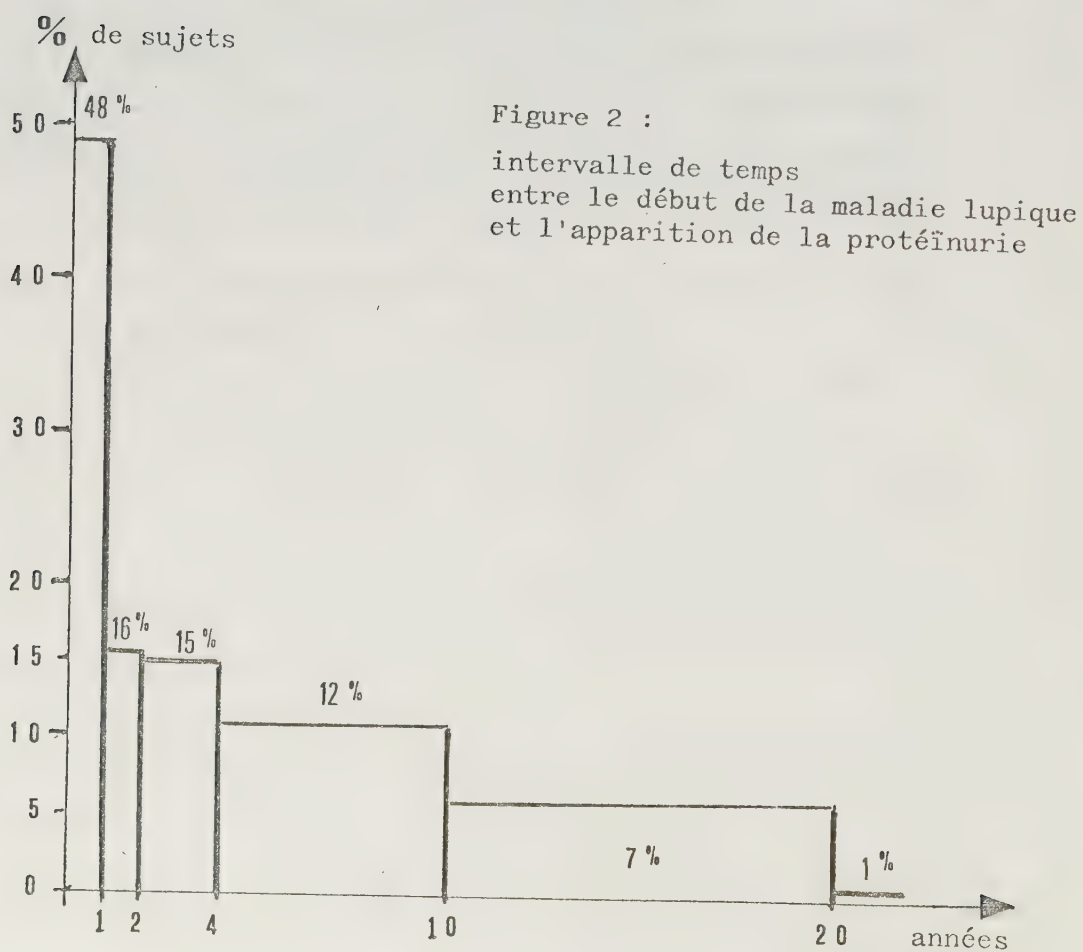
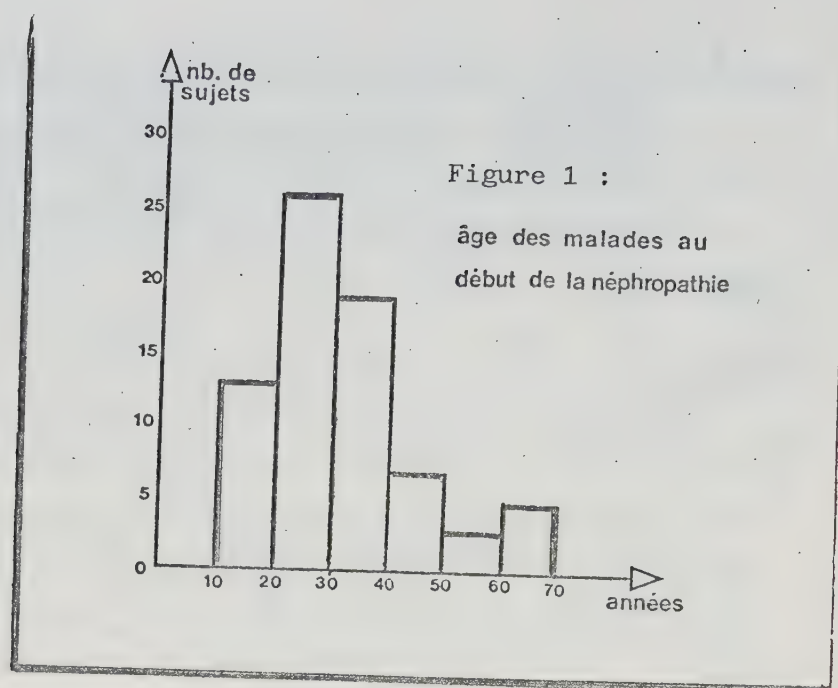
Tous les malades proviennent soit directement de la Clinique de Néphrologie, soit de la Clinique de Dermatologie et ont été hospitalisés dans le Service de néphrologie, sauf deux d'entre eux pour lesquels seul l'examen histologique a été réalisé par le laboratoire d'histologie de la Clinique de Néphrologie.

T a b l e a u I. Causes d'élimination de 23 cas

	Absence d'examen histologique	Protéïnurie intermittente	Malades non revus après 1er examen	Critères de DUBOIS non respectés
Nombre de malades éliminés	5	2	4	12

Sur les 73 malades étudiés, 7 seulement ont été perdus de vue au bout d'un certain nombre de mois ou d'années, les 66 autres sont soit décédés, soit encore actuellement suivis.

Le temps pendant lequel les malades ont été suivis est très variable d'un sujet à l'autre. En moyenne, la période d'observation est de 3 ans ; certains malades ont été suivis pendant plus de 10 ans (7 cas), d'autres pendant seulement quelques semaines et 19 pendant moins de six mois.



Chapitre II.

Caractères étiologiques

Age des malades

La Figure 1., ci-contre, montre la répartition des malades, dont 58 (79 %) ont entre 10 et 40 ans quand débute la protéinurie.

Sexe des malades

Sur les 73 malades, il y a 59 femmes, soit près de 81 % de la population étudiée.

Délai d'apparition de la protéinurie après la survenue de la première manifestation lupique

Dans 58 cas ce délai a pu être précisé et il apparaît sur la Figure 2., ci-contre, que dans 50 % des cas, la protéinurie survient dans la même année que les premières manifestations extra-rénales de la maladie lupique.

Dans trois autres cas, les manifestations rénales ont inauguré la scène clinique; dans deux de ceux-ci, la séméiologie s'est enrichie au bout de respectivement 1 et 5 ans alors que dans le troisième cas il n'y a pas eu de signes cliniques extra-rénaux jusqu'au décès du malade dans un tableau d'insuffisance rénale terminale.

Les autres manifestations de la maladie lupique

Nous avons colligé pour chaque malade, et durant tout la durée de son évolution, les manifestations lupiques extrarénales.

Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes (67 % de nos malades), suivies par les signes cutanés (52 %), l'altération de l'état général avec fièvre inexplicée (33 %), le syndrome de Raynaud (23 %), la pleurésie lupique (20 %), la péricardite lupique (19 %), l'atteinte du système nerveux central (12 %), et enfin , hépatomégalie et /ou splénomégalie et /ou adénopathies retrouvées dans 10 % des cas de néphropathie lupique.

L'importance du tableau clinique extrarénal ne paraît pas conditionner l'évolution sur le plan néphrologique.

En effet, nous n'avons pas retrouvé de différence significative en ce qui concerne la survenue d'une insuffisance rénale entre trois groupes de malades. Le premier groupe comporte 9 malades ayant eu au moins cinq des manifestations déjà citées, le deuxième groupe comprend 50 malades ayant eu de deux à quatre de ces localisations et le troisième groupe est celui des malades n'ayant eu qu'une localisation extrarénale.

Antécédents particuliers

Six de nos malades ont parmi leurs ascendants, ou collatéraux, une personne atteinte de lupus érythémateux aigu disséminé ou de polyarthrite rhumatoïde.

Huit malades de la série étudiée souffrent de phénomènes allergiques, dont quatre lors de l'administration de pénicilline.

Chapitre III.

Etude histopathologique

I. Moyens d'étude

114 biopsies ont été réalisées chez les 73 malades étudiés, 47 sujets ont été biopsiés une fois, 15 ont eu deux examens histologiques, 8 trois examens, 2 quatre examens et, enfin, 1 malade a subi cinq biopsies.

Dans tous les cas le matériel biopsié a été examiné en microscopie optique à l'aide de quatre colorations différentes : hemalun éosine, acide periodique de Schiff (PAS), trichrome (Azan) et coloration de la réticuline par les sels d'argent.

Dans 27 cas un examen en immunofluorescence a été pratiqué, les antisérums utilisés, - marqués par l'isothiocyanate de fluorescéine -, révélant de manière spécifique les immunoglobulines G, M, A, D, E, les composants C3, C4, C1q, et facteur B du système Complément et, également, le fibrinogène.

Dans un petit nombre de cas, - 17 -, un examen au microscope électronique a été effectué.

II. Microscopie o p t i q u e

II. A. Introduction

La définition du lupus érythémateux aigu disséminé n'est pas histologique, de même la seule observation microscopique d'une biopsie rénale ne peut permettre de porter le diagnostic de néphropathie lupique.

Il existe au niveau du rein lupique un grand nombre

de modifications histopathologiques non pathognomoniques qui, groupées entre elles, sont à la base des principaux "tableaux histologiques" rénaux rencontrés au cours de la maladie lupique.

Nous allons étudier de manière analytique ces modifications avant d'envisager les classifications possibles des néphropathies lupiques.

II. B. Etude analytique

Les localisations viscérales de la maladie lupique sont multiples et au sein d'un même organe, comme le rein, il existe aussi une atteinte plurifocale : les principales lésions siègent au niveau du glomérule, mais il existe aussi une atteinte tubulaire, interstitielle et vasculaire.

II. B. 1. Les lésions glomérulaires

► Nous avons analysé la topographie des lésions qui peuvent être focales, c'est-à-dire intéressant seulement quelques glomérules, ou généralisées, c'est-à-dire touchant tous les glomérules examinés; locales ou segmentaires, les lésions de tous les glomérules ou de quelques-uns d'entre eux intéressant, alors, une seule région du glomérule, ou diffuses, et il s'agit, en ce cas, de remaniements histologiques du glomérule tout entier.

Ces définitions empruntées à POLLAK (254) sont admises par la plupart des auteurs, toutefois certains travaux (26, 272) sont publiés avec une signification différente pour le terme "diffuse".

Dans notre série, les lésions observées chez les 73 malades (biopsies initiales) étaient : focales dans 17 cas (23 %), généralisées dans 55 cas (76 %), locales dans 25 cas (34 %), diffuses dans 47 cas (65 %), absentes (rein optiquement normal) dans un cas.

► La prolifération cellulaire peut intéresser trois catégories de cellules : les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires, les cellules intercapillaires ou mésangiales et les cellules extra-capillaires ou épithéliales.

* La prolifération endothéliale :

Nous l'avons notée dans 55 cas (75 %) ; elle peut être locale ou diffuse. Elle est associée, dans 22 cas, à

* la prolifération mésangiale,

observée dans 30 cas (41 %).

* La prolifération épithéliale

a été observée dans 25 cas (34 %).

Elle est associée dans 21 cas à une prolifération endo-capillaire, - endothéliale et / ou mésangiale -,

La forme avancée de prolifération épithéliale que constitue la présence de croissants épithéliaux est notée dans la totalité de ces 25 cas au niveau d'au moins un glomérule.

Les synéchies floculo-capsulaires, - ébauches de croissants -, ont été notées dans 17 cas (23 %).

Enfin, nous avons noté dans 26 cas (36 %), la présence de polynucléaires infiltrés dans les glomérules.

► Les dépôts intraglomérulaires :

a. Les dépôts mésangiaux et l'augmentation de la substance mésangiale :

L'une et / ou l'autre de ces lésions sont retrouvées dans 15 cas (20 %).

Dans 2 cas, l'augmentation de la substance mésangiale a abouti à une lobulation des glomérules observés.

β . Les dépôts sous-membraneux, fibrinoïdes ou hyalins, sont situés le long de la face interne de la membrane basale.

Ils ont présents dans 31 cas (42 %).

Ils sont souvent irréguliers d'une anse capillaire à l'autre. Il est admis que leur caractère hyalin (éosinophile), ou fibrinoïde, est fonction de l'âge de la lésion.

γ . Les dépôts extra-membraneux

Localisés le long de la face externe ou épithéliale de la membrane basale glomérulaire, nous les avons notés dans 14 cas (19 %).

Ils sont moins réguliers que ceux décrits dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses idiopathiques (101, 114). Ils sont, soit associés à des dépôts sous-membraneux ou mésangiaux, soit isolés, dans les 9 cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse lupique de notre série.

► Les modifications de la membrane basale glomérulaire :

Un épaississement de la membrane basale est noté dans 44 cas (60 %). Cet aspect correspond à l'existence de dépôts intra-membraneux d'une part et, d'autre part, à des dépôts extra-membraneux mal individualisés.

► Les autres images histologiques :

α . Les corps hématoxyliques :

correspondent à des noyaux dégénérés, ont la taille d'un noyau, ne contiennent pas de chromatine, et ont un aspect amorphe, une couleur pourpre sur les colorations à l'hémalum-éosine.

Ils sont présents dans 21 cas (29 %).

β . Les zones de nécrose, ou zones de modifications fibrinoïdes, ont été observées dans 13 cas (18 %).

γ. Les images de caryorrhexis
sont présentes sur 23 des biopsies étudiées (31 %).

δ. Les images de "wire loop",
correspondant à l'association d'un dépôt sous-membraneux
fibrinoïde et d'un épaissement de la membrane basale, ont été
notées dans 15 cas (20 %).

ε. Les thrombi hyalins intracapillaires,
conséquence de l'amas d'hématies dans la lumière vasculaire
complètement obstruée, sont présents dans 22 cas (30 %).

ζ. Les images de "pains à cacheter"
représentent le stade ultime et cicatriciel de la destruction
glomérulaire.

Ils ont été observés dans 27 cas (37 %), et chez 14 mala-
des ils représentaient plus de 25 % des glomérules examinés.

II. B. 2. Les lésions tubulaires

L'atrophie des cellules tubulaires est la modification
la plus souvent rencontrée : 26 cas (35 %). Il existe aussi
un certain épaississement des vitrées (12 cas), une desquamation
des bordures en brosse (5 cas).

II. B. 3. Les lésions interstitielles

► L'infiltration cellulaire

a été notée dans 50 cas avec présence constante de lymphocytes
et, dans 22 cas, identification de plasmocytes.

► Une fibrose du tissu interstitiel

a été observée dans 27 cas (37 %).

14.

► Enfin, il faut signaler la présence, sur trois biopsies, de corps hématoxyliques à ce niveau. Ils peuvent être aussi trouvés au niveau des artérioles (279).

II. B. 4. Les lésions vasculaires

Il s'agit de lésions plus ou moins avancées d'endarterite. Elles siègent souvent au niveau des artères interlobulaires.

Nous les avons notées dans 41 cas, soit 56 % des biopsies étudiées.

II. C. Etude synthétique -

Les différentes formes de néphropathie lupique

Nous avons classifié les 73 examens histologiques rénaux au cours de la maladie lupique d'après les données de la microscopie optique et en fonction de deux séries de critères : des critères topographiques d'une part et, d'autre part, des critères d'"activité" des lésions rénales.

II. C. 1. Critères topographiques.

► Rein optiquement normal.

Aucune lésion n'est visible sur le fragment examiné.

Un seul des malades entre dans cette catégorie.

► Néphropathie focale - locale.

Seize malades ont de telles lésions, soit 22 % de l'effectif total.

► Néphropathie focale - diffuse.

Deux malades ont de telles lésions.

► Néphropathie généralisée - locale.

Neuf malades ont de telles lésions, soit 12 % de l'effectif.

► Néphropathie généralisée - diffuse.

Quarante-cinq malades entrent dans cette catégorie, soit 62 % de l'effectif.

Les images histologiques observées ont un grand polymorphisme mais, dans certains cas, sont comparables à celles décrites lors de glomérulonéphrites dites idiopathiques.

Dans 9 cas, l'aspect est celui d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse, la topographie est chaque fois de type généralisée - diffuse. Toutefois l'image classique de dépôts "en massue" sur le versant externe de la membrane basale bien visibles en réticuline s'accompagne, dans 2 cas sur 9, d'une infiltration du tissu interstitiel et, dans 4 cas, d'une discrète prolifération cellulaire mésangiale et /ou endothéliale. En outre, les dépôts observés n'ont peut-être pas la régularité de ceux constatés dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses idiopathiques.

Dans 27 cas, - 23 de topographie généralisée - diffuse, 2 de topographie généralisée - locale, et 2 de topographie focale - locale -, l'image histologique est celle d'une glomérulonéphrite mésangioproliférative avec prolifération endocapillaire, augmentation de la substance mésangiale, prolongements mésangiaux sous la membrane basale glomérulaire, et dépôts sous-membraneux (100).

II. C. 2. Critères d' "activité" histologique des lésions

Ils ont été bien définis par POLLAK (254) : leur présence indique le caractère aigu des lésions, leur évolutivité. Il est particulièrement intéressant de connaître l'état d' "activité" histologique de la néphropathie car seules les lésions "actives" non cicatricielles sont susceptibles de régresser.

Nous n'avons retenu que les critères "optiques" d' "activité", puisque les techniques d'immunofluorescence et de microscopie électronique n'ont pas été appliquées dans tous les cas.

T a b l e a u II. Critères d'activité des lésions histologiques rénales au cours de la maladie lupique.

* La réunion de trois, ou plus, de ces critères au niveau d'une même biopsie est nécessaire pour qualifier d' "active" la néphropathie.

Glomérule: • prolifération cellulaire
diffuse

• corps hématoxyliques

• nécrose segmentaire

• caryorrhexis

• dépôts sous-membraneux

• images de « wire-loop »

• thrombi hyalins

• croissants épithéliaux

Tissu interstitiel:

• infiltration lymphocytaire

et/ou plasmocytaire =

Artères:

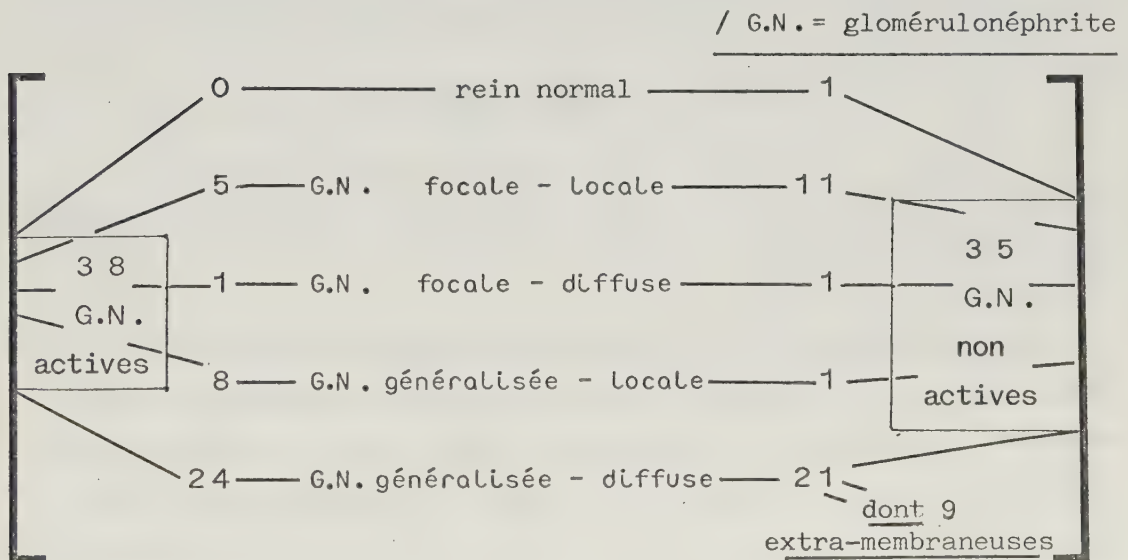
• présence d'endartérite fibrinoïde =

Nous considérons qu'une néphropathie est active quand l'examen histologique révèle la présence de trois, ou plus, des critères d'"activité".

Ce chiffre est arbitraire, mais nous allons montrer que les néphropathies présentées par les malades sont ainsi séparées en deux groupes dont les caractères sont bien différents en ce qui concerne l'évolution et la réponse au traitement.

38 malades (52 %) avaient une néphropathie active lors du premier examen histologique et 35 (48 %) avaient une néphropathie non active. Les 9 glomérulonéphrites extra-membraneuses étaient non actives ; 20 glomérulonéphrites mésangioprolifératives sur les 27 étaient actives. La Figure 3. ci-dessous indique les relations existant entre les deux classifications réalisées.

Figure 3. Correspondance entre la classification des néphropathies lupiques selon la topographie et celle selon l'"activité" histologique des lésions.



Nous utiliserons la classification en fonction de l'activité histologique. Il sera parfois fait mention particulière des glomérulonéphrites extra-membraneuses à l'intérieur du groupe des néphropathies non actives.

Enfin nous avons, lors de certaines analyses, isolé 14 malades en raison du degré important de sclérose glomérulaire constatée lors de l'examen histologique : tous avaient, sur la première biopsie, plus de 25 % de glomérules dits "en pain à cacheter", c'est-à-dire réduits à l'état de bloc scléreux.

Parmi ces 14 néphropathies : 8 étaient inactives et 6 actives.

II. D. Discussion

Le pourcentage d'atteintes rénales au cours de la maladie lupique est difficile à apprécier exactement. Si on considère les études où les critères de lésion rénale sont cliniques, ce pourcentage se situe aux alentours de 50 % (98, 109, 269). Du fait de formes uniquement histologiques (7, 28, 287) la proportion de localisations rénales anatomiques est plus élevée : 70 % pour MUEHRCKE (232), 80 % pour ZWEIMAN (326), 88,5 % pour POLLAK (254).

II. D. 1. Problèmes de classification

Toutes les classifications histologiques proposées par les différents auteurs sont assez semblables et diffèrent seulement sur certains points de détail.

► MUEHRCKE en 1957 (232) fait une distinction entre les "glomérulites" où il existe seulement une atteinte glomérulaire sans atteinte interstitielle importante, et les glomérulonéphrites avec lésions interstitielles significatives accompagnant les lésions glomérulaires.

Dans notre étude, il existe une localisation interstitielle inflammatoire dans 68 % des cas, mais il est difficile de chiffrer l'intensité de cette atteinte histologique afin de sélectionner les cas "significatifs". En outre l'aspect histologique du tissu interstitiel ne reflète pas l'intensité du processus au niveau glo-

mérulaire, l'infiltration inflammatoire interstitielle accompagne aussi bien les lésions glomérulaires très localisées que les lésions diffuses. Enfin, il n'y a pas de corrélation étroite entre l'activité de la néphropathie et l'atteinte histologique interstitielle. Il faut signaler la prépondérance extrême que peut prendre dans certains cas l'atteinte interstielle : il a été rapporté récemment un cas de néphropathie lupique avec atteinte exclusivement localisée au tissu interstitiel rénal (58).

MERY (216, 220, 221) et FOURNIE (113) classent les néphropathies lupiques en quatre groupes : rein normal ou lésions minimales, prolifération focale - locale, prolifération diffuse et lésions extra-membraneuses.

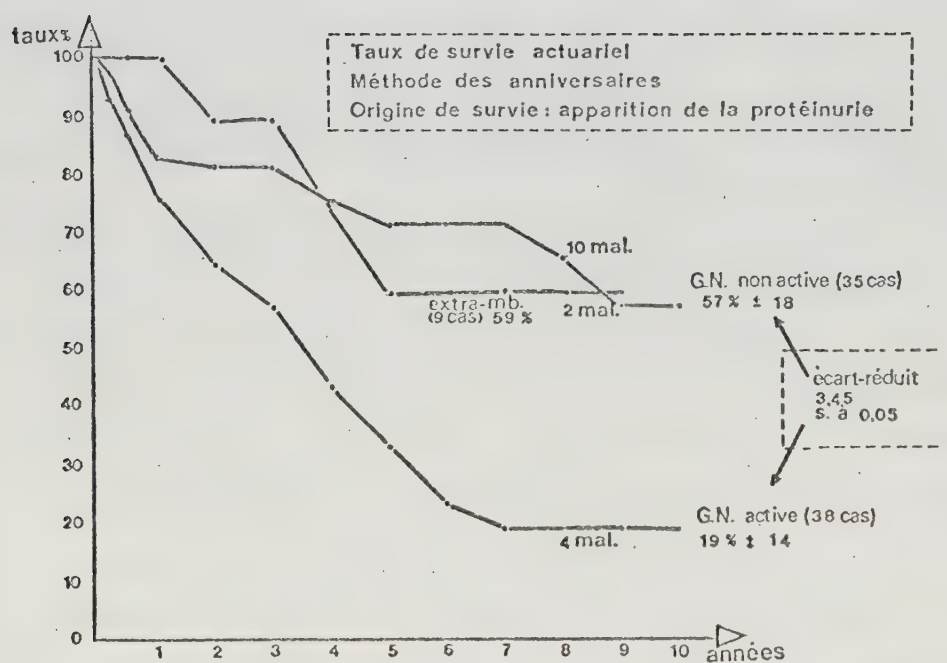
Nous pensons qu'il n'y a pas lieu de différencier les lésions minimales et les lésions focales - locales, mais plutôt de distinguer les lésions focales - locales non actives comparables aux changements minimes - en particulier en ce qui concerne l'évolution et la thérapeutique à appliquer -, et les lésions focales - locales actives que nous assimilons, comme POLLAK (250, 252, 254) , aux glomérulonéphrites diffuses actives.

BALDWIN (26, 27) individualise seulement trois formes d'atteinte rénale au cours de la maladie lupique : néphrite proliférative focale - locale, néphrite proliférative généralisée - diffuse et néphrite extra-membraneuse. Si il assimile changements minimes et lésions focales - locales, il ne fait pas rentrer dans sa classification les critères d'activité des lésions.

Nous pensons qu'il est indispensable de tenir compte des critères d'activité dont ROTHFIELD (269) a montré la bonne corrélation avec la scène clinique.

Les deux classifications en fonction de la topographie ou de l'activité n'aboutissent pas à des résultats très différents : le pourcentage de néphropathies non actives dans notre série (47,9 %) correspond , en effet, à la proportion des gloméruloné-

Figure 4. :



GN. = glomérulonéphrites

mal. = malades

phrites focales - locales d'autres auteurs : 44,3 % pour MERY (219), 38,9 % pour POLLAK (254), 37,7 % pour CAMERON (53). MERY (220) a déjà montré que la grande majorité des lésions actives se rencontrent dans les glomérulonéphrites diffuses.

► Avec un souci de simplification nous adoptons la classification histologique des néphropathies lupiques en deux groupes : les néphropathies actives et les néphropathies non actives au sein desquelles sont classés tous nos cas de glomérulonéphrites extra-membraneuses.

La Figure 4., ci-contre, montre l'allure évolutive très différentes de ces deux groupes dont le taux de survie au bout de 10 ans, calculé par la méthode actuarielle des anniversaires (280), est de 57 % pour les glomérulonéphrites non actives et de 19 % pour les glomérulonéphrites actives. Si on considère les seules glomérulonéphrites extra-membraneuses, le taux de survie est sensiblement le même que pour les 26 autres glomérulonéphrites non actives.

La signification ou l'absence de signification de ces différences ont été appréciées par le test de l'écart-réduit préconisé pour cette sorte de comparaisons (280). Ces pourcentages sont très voisins de ceux rapportés par POLLAK (252).

II. D. 2. Valeur pronostique de certaines images histologiques en microscopie optique.

En dehors de l'aspect "actif" ou "non actif" des lésions, nous avons relevé, en comparant histologie et évolution clinique, le caractère pronostique péjoratif des lésions de sclérose. Un certain nombre de malades ont été vus la première fois avec une sclérose glomérulaire importante et leur évolution a été particulièrement défavorable : le taux de survie à 10 ans des 14 malades ayant plus de 25 % de glomérules "en pain à cacheter" est de 9 %.

La prolifération extra-capillaire, par contre, ne semble pas aller de pair avec une évolution forcément défavorable.

III. Microscopie avec observation en immunofluorescence.

III. A. Résultats dans vingt-sept cas

III. A. 1. Nature des dépôts

► Les Immunoglobulines.

Dans 25 cas (92 %) il y a eu fixation de manière significative, d'immuns-sérums anti-immunoglobulines M.

Dans 17 cas (63 %) il y a eu fixation d'immuns-sérums anti-immunoglobulines G.

Dans 16 cas (59 %) il y a eu fixation d'immuns-sérums anti-immunoglobulines A.

Dans 12 cas il y avait présence simultanée de ces trois classes d'immunoglobulines au sein des dépôts. Dans quatre cas un seul type d'immunoglobulines était mis en évidence et il s'agissait d'Ig M.

La présence d'immunoglobulines de classe D ou E n'a pas été recherchée systématiquement : des immunoglobulines D ont été mises en évidence 13 fois sur 18 recherches et celles de classe E 11 fois sur 20 recherches.

La caractérisation par des sérums anti-chaînes légères spécifiques n'a été faite que dans 3 cas et dans ces cas il existait une fluorescence égale avec les deux types d'antisérums.

► Les composants du système Complément.

Sur 25 recherches, le composant C1q a été trouvé 24 fois, le composant C4, 19 fois et le composant C3, 22 fois. Dans 16 cas il y avait présence associée des trois composants.

Le facteur B, ou C3 pro-activateur, a été mis en évidence au sein des lésions sept fois, mais il n'a été recherché que 12 fois.

► Le fibrinogène

a été mis en évidence au sein des lésions dans 17 cas sur les 27 (63 %).

III. A. 2. La localisation des dépôts

Dans 20 cas ils étaient mésangiaux, dans 18 cas sous-membraneux, dans 20 cas membraneux ou extra-membraneux ; dans 8 cas ils étaient également localisés au niveau des vaisseaux examinés.

La présence de dépôts d'immunoglobulines en position sous-membraneuse était, dans 16 cas sur 18, associée à l'existence de dépôts mésangiaux.

III. A. 3. Allure des dépôts.

Ils étaient d'aspect granulaire dans tous les cas, avec association d'un aspect linéaire dans deux cas. Enfin dans un cas il existait aussi des dépôts en "mottes".

III. B. Discussion

► Dans un cas, la recherche de dépôts en immunofluorescence a été négative. Il s'agissait d'un cas de lupus érythémateux aigu disséminé certain avec présence de cellules LE caractéristiques et d'anticorps anti-ADN à un taux élevé, il existait par ailleurs une protéinurie supérieure au gramme par jour. Le diagnostic histologique en microscopie optique était celui de glomérulonéphrite focale - locale a minima avec endartérite.

Nous n'avons, dans aucun cas, trouvé des dépôts d'immunoglobulines par la technique d'immunofluorescence alors que l'examen en microscopie optique était négatif. L'absence dans nos cas de cette situation pourtant rapportée dans la littérature (7, 36, 102, 217, 230) tient sans doute au caractère déjà évolué des néphropathies étudiées.

Il n'a pas été noté de corrélation particulière entre

certain aspects en immunofluorescence et l'évolution clinique des néphropathies. DUJOVNE (102) avait noté le caractère pronostique fâcheux des dépôts sous-membraneux.

► Si l'on considère les glomérulonéphrites mésangioloprolifératives lupiques, la présence d'immunoglobulines M dans les dépôts n'est pas prédominante, contrairement aux glomérulonéphrites mésangioloprolifératives idiopathiques (100).

► Dans 25 cas sur les 27 analysés il y a association d'immunoglobulines et de Complément dans les dépôts.

Dans un cas il y a eu examen en immunofluorescence d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse, avec présence d'Ig M, d'Ig G, de C3 et de C1q. Les mêmes éléments sont rencontrés dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses idiopathiques (36) sauf le C1q, rarement trouvé dans les dépôts extra-membraneux (35).

► Les différentes fréquences avec lesquelles sont retrouvées les différentes protéines recherchées sont comparables à celles d'autres études (320). Seule L. MOREL-MAROGER sur 54 cas étudiés trouve un plus faible pourcentage d'Ig M (230).

Pour BERGER (37), l'association, au niveau des glomérules d'un même fragment rénal, des immunoglobulines M, G, A, est une constatation rare en immunofluorescence et doit faire évoquer avant tout la localisation rénale d'un lupus érythémateux aigu disséminé. Nous avons constaté une telle association dans 12 cas sur 27.

► La présence de fibrinogène va de pair pour certains auteurs avec une "activité" histologique marquée (36, 207, 227).

Douze néphropathies lupiques qualifiées d'"actives" selon nos critères de microscopie optique, ont été examinées en immunofluorescence : 9 s'accompagnaient de dépôts de fibrinogène ; mais la présence de fibrinogène a aussi été constatée dans 8 des 15 biopsies de néphropathies "non actives". Ces dépôts de fibrinogène semblent être uniquement localisés au niveau des dépôts sous-mem-

braneux (102).

► La présence de fibrine n'a pas été recherchée, mais pour SCOTT (281) elle n'est jamais retrouvée au niveau des reins lupiques et, par contre, présente dans tous les reins de malades porteurs de sclérodermie qu'il a pu examiner.

► Des dépôts de properdine ont été mis en évidence lors de l'examen de 6 biopsies rénales sur 7 de malades porteurs de lupus érythémateux aigu disséminé par ROTHFIELD (270) qui n'a constaté la présence de properdine qu'une seule fois en dehors des néphropathies lupiques : il s'agissait d'un syndrome de Goodpasture.

On sait cependant que les glomérulonéphrites mésangioprolifératives idiopathiques peuvent s'accompagner de dépôts de properdine (100).

► Des dépôts d'immunoglobulines et de composants du Complément peuvent aussi être montrés au niveau des membranes basales des tubes contournés proximaux (182, 203, 48), et dans le tissu interstitiel (48).

► La localisation des dépôts et leur forme seraient pour KOFFLER (185) à mettre en parallèle avec l'importance du tableau clinique : les dépôts uniquement mésangiaux et / ou les dépôts linéaires au niveau de la membrane basale s'accompagneraient d'un tableau clinique mineur, alors que les dépôts diffus et granuleux iraient de pair avec les scènes cliniques importantes.

► En conclusion, il n'y a pas d'image pathognomonique du lupus érythémateux aigu disséminé lors de l'observation en immunofluorescence. La présence de dépôts granuleux intra et extra-glomérulaires, la grande variété des protéines mises en évidence, l'atteinte vasculaire, doivent faire évoquer pourtant ce diagnostic.

IV. Microscopie électronique

IV. A. Résultats.

Onze malades de notre étude ont eu un examen histologique de leur biopsie rénale en microscopie électronique, chez six autres malades seule la recherche de particules "virus-like" a été menée à bien.

Ces examens en microscopie électronique datent de quelques années et les résultats en ont déjà été rapportés pour la plupart (116). Nous exposerons donc rapidement ces résultats à la lumière des derniers travaux sur ce sujet.

Le diagnostic histologique établi en microscopie optique pour ces 11 néphropathies était : dans 2 cas celui de glomérulonéphrite extra-membraneuse, dans 4 cas celui de glomérulonéphrite proliférative diffuse, dans 4 cas celui de glomérulonéphrite à caractère focal et / ou local, et, dans 1 cas, le rein était optiquement normal. Les résultats sont exposés dans le Tableau III ci-contre.

La recherche de particules "virus-like" a été positive dans 11 cas sur 17. La localisation de ces structures était intracellulaire endothéliale.

IV. B. Discussion .

IV. B. 1. Les lésions prolifératives

Elles sont constantes au niveau des cellules intercapillaires et fréquentes au niveau des cellules endothéliales et épithéliales.

► Les cellules épithéliales sont le siège d'un ensemble de modifications rapportées dans les différentes études publiées : fusion des pédicelles, présence de

phagolysosomes (251), inclusions denses ou, au contraire, vacuolaires (116), abondance du matériel intracytoplasmique, en particulier des mitochondries.

► Les cellules intercapillaires présentent les mêmes altérations non spécifiques avec, en particulier un développement important de l'appareil de Golgi.

► Outre les mêmes modifications, les cellules endothéliales sont le siège de structures microtubulaires de 220 à 250 Å de diamètre, contenues dans des citernes dilatées du réticulum endoplasmique (32, 33, 115, 147, 308, 257) .

Assimilées il y a quelques années à des nucléocapsides de myxovirus, ces images de microscopie électronique ont en réalité, une signification mal connue. Leur taille est supérieure à celle des virus évoqués, leur siège à l'intérieur du réticulum inhabituel pour des particules virales (247). Les tentatives de culture ont toujours échoué. Elles sont présentes dans plus de la moitié des cas de néphropathie lupique, mais sont aussi retrouvées dans 20 % des glomérulonéphrites non lupiques et dans les biopsies rénales de malades atteints d'affections très diverses : sclérodermie, syndrome de Gougerot-Sjögren, dermatomyosite (32, 247). Fait intéressant : ces structures tubulaires sont retrouvées dans près de 80 % des examens histologiques de transplants rénaux en place depuis plus d'une année (33).

Aucune corrélation avec les autres constatations histologiques et l'évolution clinique n'a pu être faite au sujet de ces particules "virus-like" (312).

Ces particules ont aussi été signalées dans les cellules épithéliales (112), les cellules endothéliales des capillaires pérítubulaires (121), et au niveau des biopsies cutanées (121).

IV. B. 2. Les dépôts denses aux électrons

► Ils sont constants et de sièges variés. La localisation sous-membraneuse est la plus fréquente.

Ces dépôts sont responsables des images optiques de "wire-loops" et, lorsqu'ils sont très importants, peuvent repousser les cellules endothéliales vers l'intérieur de la lumière capillaire avec obstruction partielle ou complète de celle-ci.

Des images en "empreinte digitale" de ces dépôts sous-membraneux ont été décrites (65, 102) .

Une signification pronostique a été attribuée par de nombreux auteurs aux dépôts sous-membraneux qui sont toujours présents en cas de néphropathie cliniquement sévère (87), diminuent d'intensité lors du traitement et même disparaissent (162) dans les cas où la thérapeutique entraîne une amélioration franche de la néphropathie lupique.

Il est à noter que dans nos 2 cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse examinés en microscopie électronique il existait, outre des dépôts extra-membraneux, des dépôts sous-membraneux non visibles en microscopie optique. Ceci a été également mis en évidence par SRIKER (298).

► Les dépôts extra-membraneux ne sont pas l'exclusive des glomérulonéphrites extra-membraneuses : ils sont souvent associés à des dépôts intra-membraneux et sous-membraneux.

Dans les cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse, leur distribution irrégulière, l'association à des dépôts mésangiaux, doivent faire évoquer le lupus érythémateux aigu disséminé et douter du diagnostic de glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique (251).

Ces dépôts persistent quels que soient la thérapeutique et son effet (102).

► Dans le segment tubulaire il a été décrit, au niveau des cellules de l'épithélium (195), de nombreux cils dont certains intracytoplasmiques. La signification en est inconnue.

V. Evolution anatomique.

V.A. Analyse des 26 cas
où deux biopsies au moins ont été pratiquées.

V.A. 1. Glomérulonéphrites lupiques actives : 11 malades.

► Dans 9 cas il a été constaté une diminution très importante des signes d'activité, avec 5 fois une augmentation marquée de la sclérose glomérulaire. Dans 2 cas la topographie généralisée des lésions est devenue focale. L'évolution des dépôts sous-membraneux a été variable dans ce groupe.

► Dans 2 cas au contraire, les signes d'activité sont allés croissant avec, dans un cas passage à une forme généralisée - diffuse très active et, dans l'autre, apparition d'une prolifération épithéliale.

V.A. 2. Glomérulonéphrites lupiques non actives : 9 malades

► Dans 7 cas sont apparus des signes d'activité entre les 2 biopsies, suffisamment importants chez deux malades pour que la néphropathie lupique devienne active selon nos critères. Chez 1 malade est apparue une prolifération épithéliale.

Dans 4 cas il y a eu augmentation des lésions vasculaires. Dans 4 cas également on a noté une augmentation de la sclérose.

► Chez 1 malade il y a eu diminution des signes d'activité et progression de la sclérose.

Enfin dans 1 cas, 5 biopsies consécutives n'ont pas permis de conclure à de grosses modifications histologiques.

V. A. 3. Glomérulonéphrites extra-membraneuses :
6 malades.

L'évolution anatomique est caractérisée par une grande stabilité, mis à part 1 cas où sont disparus quelques discrets signes d'activité, dans tous les cas les lésions ont peu évolué. On note un épaississement parfois plus important de la membrane basale ; dans 1 cas, la disparition des images de "spike" avec incorporation des dépôts dans la membrane basale.

En conclusion, il apparaît que, seules, les lésions actives - prolifération cellulaire, dépôts sous-membraneux, etc. - sont susceptibles de disparaître alors qu'une évolution vers un certain degré de sclérose glomérulaire est, sinon la règle, tout au moins très fréquente.

V. B. D i s c u s s i o n .

► Les glomérulonéphrites extra-membraneuses lupiques rapportées dans la littérature ont également une évolution anatomique lente et localisée à la membrane basale glomérulaire (163). Il a été décrit de rares cas où apparaissaient des lésions prolifératives, des signes d'activité avec évolution vers un tableau histologique de glomérulonéphrite lupique diffuse (26, 251, 288).

► Les glomérulonéphrites focales - locales, le plus souvent non actives, évoluent peu vers des formes prolifératives diffuses (221) ; l'un de nos malades a eu une évolution anatomique de ce type ; plusieurs cas sont rapportés dans la littérature (217, 220, 324).

Pour GINZLER (137) qui, dans 9 cas a constaté le passage

de formes focales à des formes généralisées - diffuses, ces différentes formes topographiques de néphropathie lupique traduiraient le même processus pathologique à des âges différents, contrairement à l'opinion d'autres auteurs qui en font des entités anatomo-cliniques bien distinctes et peu évolutives (221, 298).

► Nous rapportons deux cas de glomérulonéphrites diffuses qui ont évolué vers des formes focales - locales, certains auteurs ont publié de tels cas (220) mais cette évolution reste rare (137).

VI. C o n c l u s i o n .

Les méthodes histologiques, et en particulier l'examen des biopsies en immunofluorescence, peuvent détecter une localisation rénale d'un lupus érythémateux aigu disséminé alors qu'il n'y a encore aucun signe clinique (7, 208).

Le classement de ces néphropathies selon des critères topographiques ou, mieux, selon l'activité histologique des lésions, permet d'individualiser deux populations de malades bien différentes quant à l'évolution de la néphropathie lupique.

Il n'y a pas de lésions spécifiques et fréquentes de la néphropathie lupique mais l'association de certaines lésions élémentaires et la topographie irrégulière de ces lésions doivent faire évoquer, lorsqu'elles existent, le diagnostic d'atteinte rénale lupique.

Chapitre IV

Physiopathologie

Après un bref rappel des notions actuellement admises au sujet de la pathogénie de la maladie lupique, nous étudierons les conséquences, au niveau rénal, de l'auto-immunisation vis-à-vis des antigènes nucléaires.

I. Pathogénie de la maladie lupique

La découverte de la cellule LE par Hargraves en 1948 est à l'origine de la conception pathogénique actuelle du lupus érythémateux aigu disséminé.

La mise en évidence au cours de cette affection d'auto-anticorps de spécificités variées est venue étayer la théorie de l'auto-immunité maintenant bien établie. L'étude de modèles animaux présentant des affections auto-immunes identiques au lupus érythémateux aigu disséminé humain a largement contribué à l'avancement de nos connaissances en ce domaine. Il s'agit essentiellement des lupus murins : la symptomatologie en varie sensiblement, en particulier l'intensité de l'atteinte rénale, selon la souche de souris à manifestations auto-immunes considérée, NZB, NZB/NZW, SWAN (Swiss à ACAN), A/J.

I. A. Les auto-anticorps au cours du lupus érythémateux aigu disséminé.

I.A. 1. Les auto-anticorps anti - nucléaires.

Ils ont été mis en évidence par Hazerick qui a montré que le phénomène LE était sous la dépendance d'un facteur sérique de constante de sédimentation 7 S, capable de traverser le placenta et pouvant être adsorbé sur des noyaux cellulaires. Ce facteur sérique transféré chez un sujet sain, peut induire chez ce dernier la formation de cellules LE.

a. Les différentes sortes d'anticorps anti-nucléaires.

► Les anticorps anti-ADN sont les plus spécifiques de la maladie lupique (41).

Il en existe trois types (10, 15, 70) : les anticorps anti-ADN natif bicaténaire, les anticorps anti-ADN dénaturé monocaténaire et les anticorps anti-ADN mixtes réagissant en précipitation avec l'ADN natif, mais dont l'activité est adsorbée par l'ADN dénaturé.

► Les anticorps anti-ADN natif sont pour MULLI (234) les plus caractéristiques du lupus érythémateux aigu disséminé : 69 % de positivité dans le lupus érythémateux aigu disséminé contre 3 % dans les autres connectivites. CHRISTIANSEN (64) retrouve également 147 malades atteints de lupus érythémateux aigu disséminé pour 148 sérums contenant des anticorps anti-ADN natif.

► Il existe aussi des anticorps anti-désoxyribonucléoprotéine, des anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles, dénommés anti-Sm et anti-ribonucléoprotéine; des anticorps anti-histones.

► Ces anticorps sont essentiellement des immunoglobulines de classes G, A, et M, avec prédominance d'IgG₁ et d'IgG₃ (258,306). On a également décrit des IgM monomères de sédimentation 8 S (159,205).

β. Mise en évidence des ACAN

► La principale méthode reste l'immunofluorescence indirecte sur coupes de tissus ou frottis de sang. C'est cette méthode qui a été employée dans le cas de tous les malades de notre étude. Il y a une relation entre l'aspect de la fluorescence et la nature des antigènes impliqués (228).

► D'autres méthodes de recherche sont employées, notamment pour la recherche des anticorps anti-ADN (95, page 169); la plus utilisée actuellement est la technique de FARR (3, 169, 248) qui mesure la quantité d'ADN, -ADN d'E.Coli marqué au tritium* -, fixée par le sérum des malades.

I.A. 2. Les autres auto-anticorps.

Nous les citerons seulement, leur importance étant moindre dans la genèse des lésions rénales comme nous le verrons plus loin.

- * Les anticorps anti-organites intracytoplasmiques :
anti-ribosomes (42, 277) , anti-lysosomes, anti-mitochondries ;
- * les anticorps anti-ARN bicaténaux (8) ;
- * les anticorps anti-plaquettes, anti-érythrocytes ;
les anticorps anti-lymphocytes (222, 264) dont l'activité serait surtout anti-T lymphocyte (200, 224) .
- * Les anticorps anti-immunoglobulines formant des cryoprécipités en fixant le C1q (5, 63) , le complexe formé pouvant être IgG-IgG ou IgM-IgG (156), cette dernière possibilité étant la plus fréquente.
- * Enfin, des anticorps anti-complexe prothrombinique et des anticorps réagissant avec l'antigène cardiolipidique sont trouvés dans 5 à 30 % des cas de lupus érythémateux aigu disséminé.

I. B. Les modifications du système lymphoïde.

I.B. 1. Les populations lymphocytaires T et B

► Au niveau du sang périphérique il existe une diminution de la proportion des lymphocytes à marqueur T, mais de manière inconstante (140, 319). Par contre il a été constaté une augmentation de la fonction B et de la synthèse des immunoglobulines (174).

► Ces manifestations sont plus nettes chez les souris auto-immunes chez lesquelles on peut constater : une diminution des cellules T, une augmentation des cellules "null" ne possédant ni marqueur T ni marqueur B ; un déficit de la fonction T avec altération de la réponse aux mitogènes T, diminution de la réponse en culture mixte, du rejet de greffe, de l'hypersensibilité retardée cutanée (20, 229) .

I.B. 2. Le déficit de l'immunité cellulaire lors du lupus érythémateux aigu disséminé.

Aussi bien *in vivo* (167) qu'*in vitro* (152, 239), les différents tests pratiqués indiquent un déficit de l'immunité cellulaire ; par contre l'hypersensibilité retardée aux antigènes nucléaires n'est pas retrouvée par tous les auteurs (93).

Il a été également décrit *in vitro*, une diminution de la cytotoxicité lymphodépendante non due, semble-t-il, à un facteur sérique (276).

I. C. Les anomalies de l'immunité non spécifique.

► Il a été constaté une diminution de l'adhérence au verre et de la phagocytose au niveau des macrophages, ceci étant probablement le fait de facteurs sériques comme les immuns-complexes (301).

On a aussi montré l'absence de génération de facteurs chimiotactiques dans le sérum de sujets atteints de lupus érythémateux aigu disséminé (66).

Ces anomalies des systèmes de défense de l'organisme lors du lupus érythémateux aigu disséminé expliquent en partie la susceptibilité aux infections des malades qui en sont atteints, leur déficit immunitaire étant accru par l'insuffisance rénale et la thérapeutique administrée.

I. D. Les immuns - complexes circulants

► Leur taux sérique est beaucoup plus élevé que chez les témoins au cours des lupus érythémateux aigus disséminés, spécialement en période aiguë.

► Ils sont mis en évidence par plusieurs techniques : étude du pouvoir anticomplémentaire des sérums, inhibition de la formation de rosettes Complément-dépendantes ; inhibition de l'agglutination par le facteur rhumatoïde de particules de latex recouvertes d'immunoglobulines ; précipitation par le C1q en gel d'agar (4, 6) ; précipitation par le polyéthylèneglycol après liaison avec du C1q marqué (325) ; diminution de la phagocytose d'immunoglobulines agrégées par des macrophages péritonéaux de Cobaye (299) ; relâchement, par digestion enzymatique, de l'anticorps du complexe, anticorps dont la quantité relâchée pourra être facilement mesurée - ceci est appliqué aux immuns-complexes ADN - anti ADN (29, 157) .

► Toutes les études, quelle que soit la méthode utilisée, montrent la présence en quantité importante d'immuns-complexes. Le travail de BARDANA (29, 157) souligne l'étroite corrélation qui existe entre la présence des immuns-complexes et la localisation rénale du lupus érythémateux aigu disséminé, ceci pour le cas des complexes ADN - anti ADN. Il existe une relation inverse entre le taux du Complément sérique et le taux des immuns-complexes circulants.

I. E. Théorie actuelle sur la pathogénie du lupus érythémateux aigu disséminé.

La cause directe de l'auto-immunisation pourrait être un déficit de la fonction thymique. En effet, la thymectomie aggrave ou induit (311) chez l'animal les signes d'autoimmunisation. Aussi bien chez l'animal que chez les sujets atteints de lupus érythémateux aigu disséminé, il existe un déficit de la sécrétion de thymosine (22, 23) . Par contre, l'implantation de thymus retarde l'autoimmunisation chez la Souris auto-immune.

Ce déficit thymique entraînerait une diminution du nombre des lymphocytes T, en particulier des T suppresseurs, de ce fait il n'y aurait plus contrôle de l'immunisation vis-à-vis des auto-antigènes.

Cependant toute une série d'autres facteurs jouent un rôle dans l'induction ou le déclenchement de la maladie.

I.E. 1. L'infection virale

► Il existe chez l'homme des anticorps anti-ARN double chaîne trouvés en cas de lupus, or l'ARN bicaténaire ne peut être que viral (305).

► Des anticorps anti-ARN double chaîne de Réovirus sont retrouvés à un taux très significatif chez les souris NZB/NZW et chez les sujets atteints de lupus érythémateux aigu disséminé (305, 306) .

► Des particules virales de Type C sont mises en évidence dans le thymus des souris auto-immunes et l'on a récemment reconnu un antigène viral de type C-ARN dans les glomérules d'un sujet atteint de lupus érythémateux aigu disséminé, cet antigène étant absent chez tous les témoins étudiés (215).

► Les infections virales chroniques provoquées dès la naissance chez les souris auto-immunes, entraînent une augmentation

du taux des ACAN, une aggravation de la néphropathie (89, 313)

Deux sortes de transmission sont évoquées dans les travaux actuels.

Une transcriptase "reverse" transcrirait l'ARN viral en ADN qui s'intégrerait au génome de l'hôte et serait ainsi transmis verticalement, ce qui pourrait expliquer la possibilité de sélectionner des animaux auto-immunes à partir de géniteurs lupiques (43) et l'existence de cas familiaux.

Une transmission horizontale paraît confirmée par des études comme celle de DEHORATIUS (85) qui montre l'existence d'anticorps anti-ARN viral chez les membres de la famille de malades atteints de lupus érythémateux aigu disséminé et vivant sous le même toit ; ou par le travail de CARR (57) qui trouve un pourcentage d'anticorps anti-ADN significativement plus élevé chez des sujets travaillant avec des sérums de malades lupiques que chez le personnel d'autres laboratoires ou chez une population contrôle.

Dans certaines conditions il y aurait expression du génome viral avec replication au niveau des cellules T et destruction de ces dernières et du tissu thymique (245).

I.E. 2. Autres facteurs déclenchants.

a. L'exposition aux rayons ultraviolets entraîne, on le sait, des poussées évolutives chez les malades lupiques. On a montré que l'exposition aux rayons ultraviolets de souris auto-immunes entraînait la formation plus précoce d'ACAN et un dépôt plus rapide d'immunoglobulines au niveau des lésions (40).

BEIGHLIE (34) a mis en évidence un déficit chez les souris auto-immunes et les malades lupiques, de la réparation de l'ADN plus précisément au niveau de l'endonucléase. Il postule que cette anomalie serait un des facteurs géniques de la maladie.

Le caractère très immunogène de l'ADN irradié est connu (237).

β . Des déficits héréditaires en certains facteurs du Complément sont souvent associés à un syndrome lupique (160, 316).

γ . Certaines drogues sont capables de déclencher des syndromes lupiques (9, 96). Souvent il ne s'agit que d'une élévation des A C A N et tout rentre dans l'ordre à l'arrêt du médicament : classiquement les manifestations rénales sont rares.

L'un des malades de notre étude a eu une localisation rénale d'un lupus érythémateux aigu disséminé manifestement déclenché par la prise de procainamide.

II. Mécanisme des lésions rénales.

II. A. Les modèles animaux.

II.A. 1. Les souris auto-immunes N Z B / N Z W

présentent une glomérulonéphrite chronique sévère et souvent fatale : les immunoglobulines éluées de leurs reins ont une activité anticorps dirigée contre les nucléoprotéïnes et aussi contre le virus de Gross (90). Ces deux structures antigéniques ont été mises en évidence au niveau des glomérules de ces animaux, l'ADN étant la plus fréquente des nucléoprotéïnes caractérisées par immunofluorescence.

II.A. 2. La création de maladies sériques chroniques

chez le Lapin (68, 69, 128) a permis de mettre en évidence la présence des immuns-complexes formés dans les glomérules de l'animal. De telles expériences ont été réalisées avec de l'ADN dénaturé dont on a montré la localisation au niveau des dépôts sous-membranux glomérulaires. NATALI (237) a pu provoquer chez le Lapin une glomérulonéphrite en immunisant cet animal avec de l'ADN irradié, des complexes circulants sont alors mis en évidence.

BRENTJENS (47) a montré que l'injection répétée de sérum-albumine bovine chez le Lapin était, aussi, capable de créer des lésions interstitielles avec dépôts d'immunoglobulines et de Complément comparables à celles rencontrées chez l'Homme lors du lupus érythémateux aigu disséminé.

► Par contre O'REGAN (238) a injecté des complexes, - préformés en excès d'antigène -, chez le Rat mais n'a pu créer des lésions anatomiques vraiment identiques à celles de la néphropathie lupique.

► L'injection d'ADN chez des animaux ayant des anticorps anti-ADN entraîne en une semaine l'apparition d'une néphrite (194). Les dépôts sont d'abord mésangiaux puis s'étendent au niveau de la membrane basale ; LAMBERT (194) a montré que plus de 50 % des globulines éluées avaient une activité anti-ADN. La présence des immuns-complexes dans le sérum précède toujours l'apparition des lésions rénales. BOREL (46) retarde l'apparition de lésions rénales chez les souris NZB/NZW en induisant chez elles une tolérance à l'ADN dénaturé.

En outre, des souris NZB/NZW traitées préventivement par le cyclophosphamide, n'ont ni ACAN circulants ni glomérulonéphrite. Or l'aspect granuleux en immunofluorescence des dépôts constatés chez ces animaux est comparable à celui observé lors des glomérulonéphrites lupiques : il s'y associe du C3 et, dans les lésions avancées, du fibrinogène.

► Les immuns-complexes, pour être pathogènes, c'est-à-dire entraîner des lésions de la membrane basale glomérulaire, doivent avoir une certaine taille : les petits complexes dont le poids moléculaire est inférieur à $8 \cdot 10^5$ restent dans la circulation (68). Les gros complexes sont insolubles et phagocytés par les macrophages (127) ; seuls, les immuns-complexes de taille intermédiaire lèsent la membrane basale glomérulaire (88).

Pour GERMUTH (128) la taille des complexes dépend de l'intensité de la réponse anticorps. A ce sujet BALDWIN (26) a émis

l'hypothèse d'un rôle protecteur du facteur rhumatoïde qui, se liant aux immuns-complexes, augmenterait leur poids moléculaire et les rendrait non pathogènes ; hypothèse paraissant confirmée par le travail de DAVIS (80). Les complexes se localiseraient d'abord au niveau du mésangium puis le long de la membrane basale et, seuls les plus petits des complexes pathogènes seraient aptes à traverser la membrane basale (127).

La responsabilité des immuns-complexes dans la genèse de ces glomérulonéphrites de l'animal est bien établie, de semblables constatations ont été faites dans les glomérulonéphrites lupiques humaines.

II. B. Rôle des immuns-complexes dans la glomérulonéphrite humaine.

II.B. 1. Les anticorps anti - A D N

Outre leur mise en évidence dans le sérum, ils ont été constatés au niveau même des lésions glomérulaires.

► KOFFLER a réalisé des éluions à pH acide ou par traitement à la désoxyribonucléase à partir de reins de sujets lupiques. Il a obtenu des immunoglobulines à activité anti - A D N natif, anti A D N dénaturé, anti - A R N et il a montré que l'existence de dépôts de C1q en immunofluorescence était liée à la présence de complexes anti - A D N natif - A D N natif (187).

► KRISHMAN a également bien mis en évidence l'étroite corrélation qui existe entre le taux des A C A N circulants, l'intensité du dépôt d'immunoglobulines en immunofluorescence et l'activité de l'éluat (190).

► TAN et HUGHES insistent aussi sur ce parallélisme entre l'activité clinique du lupus érythémateux aigu disséminé et le taux d'anticorps anti - A D N (168, 169, 307).

II.B. 2. L'ADN

ANDRES (11) a montré l'existence d'ADN dénaturé dans les glomérules des malades atteints de lupus érythémateux aigu disséminé dans près de la totalité des cas étudiés au moyen de techniques d'immunofluorescence ; par contre il ne retrouve cet antigène qu'une seule fois sur 53 glomérulonéphrites non lupiques.

L'ADN est aussi mis en évidence à un taux anormalement élevé dans le sérum des malades lupiques (307). Cet ADN circulant a été isolé et purifié (158) et serait d'origine endogène.

II.B. 3. Les complexes anti-ADN - ADN

► Ils ont été mis en évidence dans le sérum par de nombreux auteurs grâce à la technique de dosage des anticorps anti-ADN avant et après traitement par l'ADNase.

CARR (56, 157) ne décèle ces complexes que dans les lupus érythémateux aigus disséminés avec atteinte rénale ou neurologique et cela lors des poussées évolutives. GERSHWIN avait insisté sur le caractère précipitant des anticorps anti-ADN dans le lupus érythémateux aigu disséminé en cas d'atteinte rénale associée (130).

► La localisation de ces immuns-complexes au niveau du rein a très probablement lieu au niveau des dépôts denses visibles en microscopie électronique, aussi bien chez les souris auto-immunes que chez l'Homme (275).

► Si les complexes anti-ADN-ADN paraissent les plus responsables des lésions rénales, AGNELLO a insisté sur les complexes cryoprécipitants immunoglobulines-anti-immunoglobulines qui pourraient aussi être à l'origine de lésions rénales (5,188). On connaît l'existence de glomérulonéphrites lors des cryoglobulinémies.

II.B. 4. Le rôle pathogène des immuns-complexes

► Certains complexes se déposent au niveau des basales des capillaires glomérulaires et fixent le Complément dont plusieurs composants sont bien mis en évidence au niveau des lésions, par immunofluorescence. Il existe une corrélation étroite entre l'activité du lupus érythémateux aigu disséminé et la baisse dans le sérum du taux des facteurs C1q, C4, C2 et C3 du Complément (39, 318). L'activation du système Complément se fait essentiellement par la voie classique avec, dans certains cas, recrutement au niveau de la voie alterne avec baisse du facteur B sérique.

► Un travail récent (17) a montré l'existence au cours du lupus érythémateux aigu disséminé, d'une activation de la voie alterne par une molécule de constante de sédimentation 7 S immunochimiquement identique au C3 "nephritic factor" mis en évidence dans certaines glomérulonéphrites mésangioprolifératives idiopathiques (100).

► Le système Complément, activé, entraîne la libération de facteurs chimiotactiques responsables de l'afflux de polynucléaires qui sont souvent trouvés dans les anses capillaires lors de l'examen histologique des biopsies.

La perméabilité capillaire est augmentée par la libération d'anaphylatoxines par le système Complément et, également, par la sécrétion plaquettaire qui fait suite à l'activation des plaquettes par un facteur libéré par les polynucléaires basophiles (21). CLARK a montré que la demi-vie des plaquettes diminuait alors qu'apparaissait une séquestration rénale en cas de néphropathie lupique active (67).

► La présence des immuns-complexes au niveau des glomérules précède parfois de plusieurs années les modifications histologiques et fonctionnelles (79).

III. Conclusion

► Beaucoup d'inconnues demeurent en ce qui concerne l'apparition des manifestations auto-immunes du lupus érythémateux aigu disséminé et leurs conséquences au niveau rénal.

► Le rôle de l'agent viral, en particulier, est mal défini : un virus est-il à l'origine de l'auto-immunisation ou bien sa présence est-elle "simplement" la conséquence d'un déficit de l'immunité cellulaire lors du lupus érythémateux aigu disséminé ? Si l'agent viral est la cause même des manifestations auto-immunes, agit-il en modifiant l'anté-génicité de l'ADN de l'hôte ou bien par le biais d'une destruction du système T suppresseur ?

► Il est également possible (113) que l'interaction virus - anticorps anti-virus libère l'ADN qui se localiserait dans les glomérules, ADN qui réagirait dans un deuxième temps avec les anticorps anti-ADN, réaction détruisant la membrane basale glomérulaire.

► Cependant, le rôle pathogène des Immuns-complexes semble bien établi et les progrès thérapeutiques pourront être obtenus en freinant leur synthèse (immunosuppresseurs), voire en supprimant l'auto-immunisation (drogues stimulant le système T suppresseur ; hormone thymique ?).

Chapitre V

Etude clinique

La fréquence de la néphropathie lupique, sa répartition selon l'âge et le sexe des malades, l'aspect chronologique de son apparition par rapport aux autres manifestations lupiques ss extra-rénales, ont été déjà envisagés dans le Chapitre II ("Caractères étiologiques") et le Chapitre III ("Etude histopathologique").

Nous insisterons, dans ce chapitre, sur les principaux symptômes cliniques, leur valeur pronostique, et l'évolution générale de la néphropathie lupique, constatés dans les 73 dossiers étudiés.

I. Circonstances de découverte.

Les malades ayant été hospitalisés à des périodes différentes de l'évolution de leur néphropathie, les symptômes qu'ils présentaient à l'entrée dans le Service ne peuvent être tenus pour des signes de début de la néphropathie mais doivent être considérés comme les autres signes cliniques survenus plus tard dans l'histoire de ces malades. Cependant l'étude des antécédents permet de dire que, dans tous les cas, une protéïnurie isolée, ou associée à d'autres symptômes, a marqué le début de l'histoire rénale clinique.

Dans 17 cas on a la notion d'un syndrome néphrotique initial, c'est-à-dire d'une protéïnurie supérieure à 3 grammes par jour, d'une protéïnémie inférieure à 60 grammes par litre et d'une albuminémie inférieure à 30 grammes par litre.

II. Signes cliniques.

Nous avons étudié la protéïnurie, le syndrome néphrotique, l'hématurie, l'anémie, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale.

II. A. La protéïnurie.

C'est un symptôme constant dans notre série, mais nous rappelons l'existence de formes pré-cliniques, purement histologiques, décelées par ponction-biopsie rénale systématique (28).

► La sélectivité de la protéïnurie a été étudiée au moyen d'électrophorèses en gels d'amidon et de polyacrylamide et d'immuno-électrophorèses.

Un tracé glomérulaire sélectif a été constaté 5 fois : il s'agissait de 3 glomérulonéphrites non actives dont deux glomérulonéphrites extra-membraneuses, et de 2 glomérulonéphrites actives dans lesquelles existait une hématurie. Il est à noter que ces malades ont conservé une protéïnurie sélective au cours de leur évolution : trois sont en rémission complète, les deux autres étant décédés, l'un de septicémie, l'autre d'une cause que l'on n'a pu préciser.

Les 68 autres malades avaient une protéïnurie glomérulaire moyennement sélective ou non sélective.

► Le taux de la protéïnurie - le plus élevé constaté -, était inférieur à 1 gramme par jour dans 8 cas (11 %), compris entre 1 et 2 grammes par jour dans 15 cas (20 %), entre 2 et 3 grammes par jour dans 11 cas (15 %), et supérieur à 3 grammes par jour dans 39 cas (54 %).

II. B. Le syndrome néphrotique.

Il a été présent à un moment ou l'autre de l'évolution de

nos malades dans 39 cas (54 %) ; on le retrouve dans 66 % des glomérulonéphrites actives et 40 % des glomérulonéphrites non actives.

► Dans 3 cas seulement le syndrome néphrotique était pur, sans hématurie, ni hypertension artérielle, ni insuffisance rénale. Il s'agissait de 2 glomérulonéphrites non actives et d'une glomérulonéphrite active. L'une des glomérulonéphrites non actives faisait partie d'un syndrome lupique déclenché par la prise de procainamide.

► Si l'on considère la survenue d'une insuffisance rénale, elle a eu lieu dans 54 % des glomérulonéphrites avec syndrome néphrotique et dans 32 % des glomérulonéphrites sans syndrome néphrotique.

Sur les 9 glomérulonéphrites extra-membraneuses, nous avons dénombré 4 syndromes néphrotiques.

► Il est classique de dire que les syndromes néphrotiques d'origine lupique sont accompagnés d'une hypergammaglobulinémie : nous avons effectivement constaté dans 14 cas sur 39, un pourcentage en gammaglobulines dépassant le quart de la protidémie totale, mais ce fait est loin d'être la règle générale.

II. C. L'hématurie.

Ce symptôme existait chez 45 malades, était absent chez 26 et, dans 2 cas, nous n'avons pu retrouver les résultats de cet examen.

Cette hématurie est très fréquente dans les glomérulonéphrites actives (84 % des cas) et se retrouve dans moins de la moitié des cas de glomérulonéphrites non actives (43 %). Un test du χ^2 montre que l'hématurie est significativement plus fréquente dans les glomérulonéphrites actives (χ^2 calculé = 12,5 > χ^2 théorique 5 % = 3,84). Nous n'avons pas noté de différence significative entre l'évolution vers l'insuffisance rénale des glomérulonéphrites lupiques hématuriques et l'évolution des glomérulonéphrites non hématuriques.

II. D. L'anémie.

C'est un symptôme de l'insuffisance rénale mais, au cours d'un lupus érythémateux aigu disséminé, ses étiologies possibles sont variées.

L'anémie, - moins de 3,5 millions de GR/mm³ -, existait dans 58 % de nos cas : 23 fois dans les glomérulonéphrites actives (72 %) et 19 fois dans les glomérulonéphrites non actives (46 %).

II. E. L'hypertension artérielle.

Des chiffres manométriques supérieurs à 15-10 ont été retrouvés dans 40 des 73 cas étudiés (54 %).

► Il n'y a pas de différence entre la fréquence de la survenue d'une hypertension dans les glomérulonéphrites actives et la fréquence dans les glomérulonéphrites non actives. Ce symptôme est difficile à analyser quant à sa signification car beaucoup de malades avaient déjà reçu une corticothérapie et l'atteinte rénale ne peut être retenue, en ce cas, comme la seule cause d'hypertension.

► Si l'on considère l'évolution des malades vers l'insuffisance rénale : 23 sur les 40 hypertendus ont évolué vers l'insuffisance rénale, et 9 sur les 33 normotendus ont eu une telle évolution. La différence est significative : χ^2 calculé = 6,65 > χ^2 théorique 5 % = 3,84.

L'hypertension artérielle peut donc être considérée comme un signe de mauvais pronostic au cours des néphropathies lupiques.

II. F. L'insuffisance rénale.

II.F. 1. Nous avons considéré qu'un malade était en insuffisance rénale quand l'azotémie dépassait 0,60 gramme par li-

tre et / ou quand la créatininémie était supérieure à 20 milligrammes par litre.

► Un tel tableau a été retrouvé chez 37 malades à un moment ou l'autre de l'évolution de leur néphropathie lupique.

Dans 7 cas l'insuffisance rénale est apparue dans les trois mois suivant la découverte de la protéïnurie, il s'agissait de 5 glomérulonéphrites actives et de 2 glomérulonéphrites non actives.

Dans 10 cas le délai d'apparition a été de 3 mois à 1 an, 7 sur 10 de ces glomérulonéphrites étaient actives.

Dans 8 cas, un à deux ans se sont écoulés avant la survenue de l'insuffisance rénale, ceci pour 5 glomérulonéphrites actives et 3 non actives.

Dans 5 cas le délai a été de deux à quatre ans, il s'agissait de 3 glomérulonéphrites actives et de 2 glomérulonéphrites non actives.

Quatre malades, dont deux avec une glomérulonéphrite active, ont présenté une insuffisance rénale plus de 4 ans après la découverte de la protéïnurie.

Enfin, dans 3 cas, l'intervalle protéïnurie - insuffisance rénale n'a pu être déterminé.

► L'existence d'une insuffisance rénale au cours d'une néphropathie lupique reste un symptôme sérieux puisque le calcul du taux de survie à 10 ans des 37 malades entrant dans cette catégorie montre un taux de 11 %, les données concernant ces 37 malades ayant été traitées de façon actuarielle (Figure 5. p. 56).

II.F. 2. L'insuffisance rénale aiguë.

► Cinq malades ont eu une insuffisance rénale aiguë anurique, il s'agissait dans les 5 cas d'une glomérulonéphrite active. Dans les cinq observations la scène clinique lupique extra-rénale était très évocatrice.

► Chez un malade l'insuffisance rénale aiguë a été la première manifestation rénale du lupus. Chez trois autres, elle est survenue dans les 6 mois suivant la découverte de la protéïnurie et, dans le cinquième cas, c'est 3 ans après qu'est apparue l'insuffisance rénale aiguë.

► Un de ces malades a eu une évolution favorable et est en rémission complète 13 ans après l'insuffisance rénale aiguë. Les quatre autres sont décédés dans les suites immédiates de l'anurie, un seul sur les quatre ayant momentanément récupéré une diurèse. Deux décès étaient la conséquence directe d'une complication infectieuse, les deux autres étaient dus à une localisation neurologique du processus lupique.

En conclusion,

la fonction rénale, au cours de 73 néphropathies lupiques, est trouvée inférieure aux critères déjà énoncés, dans 50 % des cas : 9,5 % des malades ayant une néphropathie lupique sont insuffisants rénaux dans les 3 mois suivant la protéïnurie, 23 % dans les 12 mois, 34 % dans les 2 ans, 41 % dans les 4 ans. Le délai protéïnurie - insuffisance rénale n'a pas d'influence sur le pronostic ultérieur. 12 malades sur les 37 insuffisants rénaux avaient une sclérose glomérulaire importante, - plus de 25 % de glomérules "en pain à cacheter" -.

III. Les données de la littérature.

III. A. Les symptômes cliniques.

III.A. 1. Le syndrome néphrotique

a été constaté dans les mêmes proportions que dans notre étude (54 %) : 68 % des cas pour HAMBURGER cité par MERY (221) ; 42 % des cas de BALDWIN (26) avec la répartition suivante selon l'histologie : 21 % des glomérulonéphrites focales - locales, 58 % des glomérulonéphrites diffuses, 36 % des glomérulonéphrites extra-membraneuses, - respectivement : 40 %, 60 % et 44 % dans notre série -.

III.A. 2. L'hématurie

a été signalée par différents auteurs avec des fréquences très variables : 32 à 82 % des cas pour les valeurs les plus extrêmes, - 62 % de nos cas -.

Nous avons observé une leucocyturie dans 57 cas, mais il est difficile d'affirmer qu'elle était amicrobienne dans tous les cas. Les auteurs considèrent ce signe urinaire comme classique et, pour certains (274), la lymphocyturie serait un index de l'activité du processus lupique.

III.A. 3. L'hypertension artérielle

a été notée dans 30 % des cas de BALDWIN (26), 23 % des malades de CAMERON (53). Nous avons constaté une hypertension dans une proportion plus élevée de cas (54 %) mais il est difficile de comparer des séries où les traitements n'ont pas été identiques et en outre, les critères d'hypertension varient d'une étude à l'autre.

III.A. 4. L'insuffisance rénale.

BOELAERT (44), sur 120 malades, trouve 36 insuffisants rénaux (41 %) ; BALDWIN (26) obtient un pourcentage de 36 % ; nous obtenons le chiffre voisin de 50 %.

► Dans notre série, 22 malades sur 37 (59 %) ont une glomérulonéphrite active : ce pourcentage est de 66 % dans l'étude de BALDWIN (26) et de 88 % dans la série de BOELAERT (44).

Contrairement à ce dernier auteur nous constatons que 2 glomérulonéphrites extra-membraneuses ont évolué vers l'insuffisance rénale, celle-ci étant apparue deux et trois ans après la découverte de la protéïnurie. BALDWIN (26) constate une telle évolution chez 3 malades parmi huit ayant une glomérulonéphrite extra-membraneuse.

► BOELAERT (26) trouve une proportion significativement moins élevée d'insuffisants rénaux parmi les malades dont l'apparition de la néphropathie est survenue plus d'un an après le début du lupus érythémateux aigu disséminé.

Nous ne pouvons confirmer cette corrélation puisque sur 28 malades avec un intervalle lupus érythémateux aigu disséminé - néphropathie inférieur à 1 an nous avons 17 insuffisances rénales, il n'y en a que 11 chez les 30 malades pour lesquels l'intervalle est supérieur à 1 an mais le χ^2 calculé = 3,30 pour un χ^2 théorique 5 % = 3,84.

III.A. 5. L'insuffisance rénale aiguë.

Il en est peu fait mention dans la littérature (255, 322). Nous accordons une valeur pronostique très péjorative à cette manifestation de la néphropathie lupique; PONTICELLI (255) en rapporte 4 cas avec, semble-t-il, une évolution moins défavorable puisque trois de ses malades sont encore en vie 55, 54 et 30 mois après le début de l'anurie.

III. B. Il faut signaler enfin quatre points particuliers de la scène clinique ou paraclinique des néphropathies lupiques.

Nous n'apportons pas là de données personnelles, soit en

raison de l'absence de ces signes dans notre série, soit parce qu'ils n'ont pas été recherchés.

III.B. 1. La thrombose des veines rénales.

BRIDI (49) et HAMILTON (155) rapportent deux cas de thrombose des veines rénales au cours d'une maladie lupique avec néphropathie lupique. Ils insistent sur le seul point pratique à en déduire : si au cours d'un lupus érythémateux aigu disséminé avec atteinte rénale, survient un syndrome néphrotique avec une absence de baisse du taux du Complément sérique et qu'il n'existe pas d'autres signes d'activité, il est logique de rechercher une thrombose du système veineux rénal.

III.B. 2. L'élimination urinaire de produits de dégradation de la fibrine.

Le taux des produits de dégradation de la fibrine dans les urines de malades atteints de néphropathie lupique est élevé (12, 176)

Il semble qu'il existe une corrélation entre la présence de ces produits de dégradation de la fibrine et l'existence de dépôts fibrinoïdes dans le rein (45).

Pour DECKER (212) ce signe a seulement un intérêt physiopathologique, - phénomènes de coagulation intravasculaire au niveau rénal -, mais il ne permet pas d'évaluer l'évolutivité des lésions.

III.B. 3. On a signalé (149) des anomalies tubulaires,

notamment en ce qui concerne la sécrétion du potassium, lors d'une néphropathie lupique ; ceci pouvant correspondre à une atteinte importante du tissu interstitiel et du tubule par le processus inflammatoire.

III.B. 4. Enfin, une observation radiologique
a été rapportée récemment (202)
faisant état d'une vascularite anévrysmale

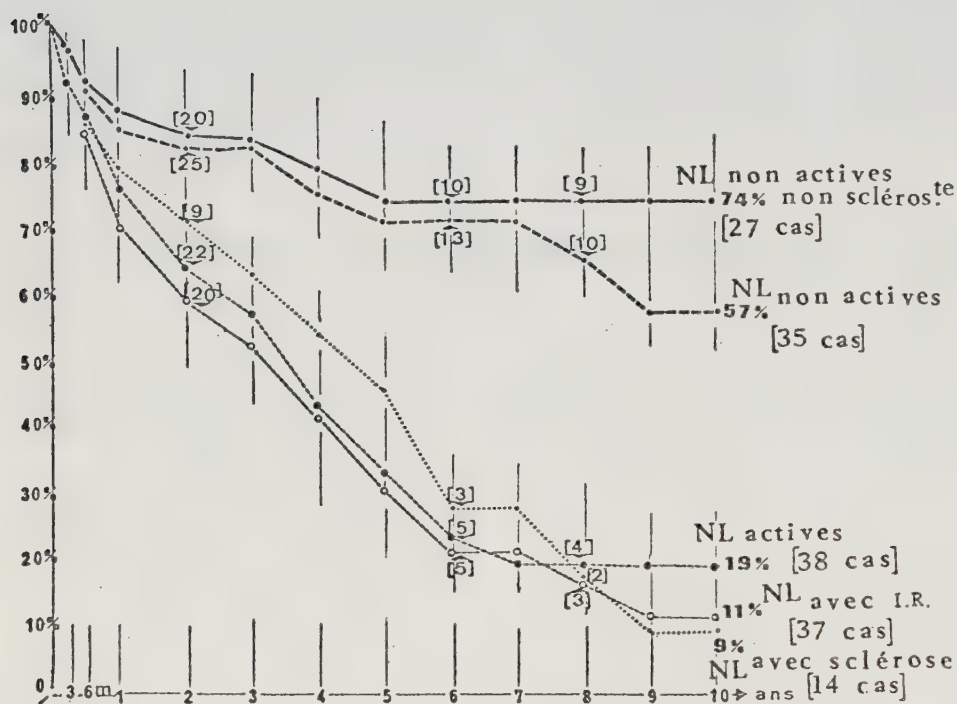
lors d'un lupus érythémateux aigu disséminé, les anévrysmes
étant mis en évidence, sur l'artériographie rénale, au niveau dis-
tal.

Ceci est à rapprocher des images classiques constatées
dans la périartérite noueuse.

Figure 5 : Taux de survie des malades (méthode actuarielle)
en fonction de l'activité histologique, du degré
de sclérose et de la présence d'une insuffisance
rénale.

N.L. = néphropathies lupiques

Les chiffres entre parenthèses
au niveau des courbes =
le nombre de malades vivants
l'année correspondante.



IV. Evolution générale de la néphropathie lupique.

L'évolution générale des néphropathies lupiques de notre série est rappelée dans la Figure 5., ci-contre. Y figurent, outre les taux de survie des glomérulonéphrites actives et non actives déjà évoqués précédemment, les taux de survie des glomérulonéphrites non actives non sclérosantes, des glomérulonéphrites sclérosantes et des glomérulonéphrites qui s'accompagnaient d'une insuffisance rénale à un moment ou l'autre de leur évolution.

L'évolution des différents symptômes sera examinée en fonction de la thérapeutique dans le Chapitre VII ("Thérapeutique").

Sur les 73 malades étudiés, - dont 7 n'ont pas été suivis jusqu'au début de l'année 1976 ou jusqu'à leur décès -, nous pouvons dénombrer :

- * 36 malades décédés (49 %),
- * 25 rémissions complètes (34 %),
- * 7 protéïnuries supérieures à 1 gramme par jour (9 %) ;
- * 5 insuffisances rénales (7 %).

IV. A. Les malades décédés.

Ils sont 36, nous avons classé les causes directes des décès en cinq grandes catégories figurant sur le Tableau IV. :

DÉCÈS : 36 MALADES

[10]	Insuffisance rénale :	27,7%
[11]	Causes infectieuses :	30,5%
[6]	Causes neurologiques :	16,6%
[3]	Causes diverses :	8,3%
[6]	Causes non lupiques : indéterminées :	16,6%

IV.A. 1. L'insuffisance rénale est responsable de 27,7 % des décès.

Sur les 10 malades il y avait 3 glomérulonéphrites non actives et 7 glomérulonéphrites actives.

► 5 malades n'ont pas été dialysés, ceci à une période où la dialyse chronique n'était pas appliquée aux insuffisants rénaux ayant une affection générale.

► 2 malades étaient dialysés : l'un de manière chronique ; il est décédé dans un tableau de surcharge hydrique ; l'autre ne l'était que depuis quelques jours quand survint une hémopéricardite.

► Des 3 malades qui n'étaient pas dialysés, deux sont morts dans un tableau d'hypertension artérielle avec oedème aigu du poumon , le troisième d'une embolie pulmonaire peu après son admission en insuffisance rénale terminale.

IV.A. 2. Les manifestations infectieuses,

sans que l'on distingue les infections iatrogènes du lot général, ont été responsables de 11 des 36 décès.

On note 3 tuberculoses, 1 aspergillose pulmonaire, 1 méningite à *Listeria monocytogenes*, 1 bronchopneumonie staphylococcique, et 5 syndrômes infectieux à germes non précisés, dont deux au cours d'épurations extra-rénales et un au cours d'une dialyse péritonéale. Deux des décès d'origine tuberculeuse sont dus directement à l'infection tuberculeuse, le troisième est consécutif à une hépatite mortelle rapportée à la prise de Rifampicine*.

Il y avait dans cette série : 7 glomérulonéphrites actives et 4 glomérulonéphrites non actives.

IV.A. 3. Les manifestations neurologiques

ont entraîné la mort chez 6 malades dont un était en dialyse chronique.

Il s'agissait d'états de mal convulsifs avec, dans deux cas, hémorragie cérébrale prouvée.

Il y avait dans cette série 5 glomérulonéphrites actives et 1 glomérulonéphrite non active.

IV.A. 4. Les causes diverses,

au nombre de 3, sont 1 perforation colique, un suicide par arme à feu en relation certaine avec le diagnostic posé, et 1 embolie pulmonaire.

IV.A. 5. Dans 6 cas enfin

on a observé une mort qui est due à un bloc auriculoventriculaire et 5 décès qui sont de cause indéterminée.

► Si on examine les 36 cas de malades décédés en fonction de l'histologie, on constate que 12 avaient une glomérulonéphrite non active et 24, une glomérulonéphrite active.

Ces deux "populations" isolées sur des critères histologiques sont donc bien différentes quand à ce mode d'évolution :

χ^2 calculé = 6,11 > χ^2 théorique 5% = 3,84.

IV. B. Les rémissions complètes.

Nous entendons par "rémission complète" les cas où, passé le cap des manifestations rénales aiguës, il n'existe pas d'insuffisance rénale et où la protéinurie est inférieure au gramme par jour.

► Vingt-cinq malades entrent dans cette catégorie : seize avaient une glomérulonéphrite non active et 9, une glomérulonéphrite active.

On peut affirmer que les rémissions complètes sont plus fréquentes dans le cas des glomérulonéphrites non actives (χ^2 calculé = 4 > χ^2 théorique 5% = 3,84). La durée moyenne de ces rémissions est de 6 ans.

► Il faut signaler cependant que, parmi ces malades dits en rémission complète sur le plan rénal, huit gardent un taux de Complément sérique inférieur à la normale et neuf, dont les huit précédents, des ACAN à un taux supérieur à 1 / 256 (de type homogène), ce qui témoigne d'une certaine activité de la maladie lupique.

IV. C. Les protéïnuries sans insuffisance rénale.

Sept malades se présentent actuellement avec ce tableau, 4 avaient une glomérulonéphrite non active et 3 une glomérulonéphrite active. Ils sont suivis en moyenne depuis 3 ans et 3 mois. La protéïnurie varie selon les cas, de 1,20 à 14 grammes par jour.

IV. D. L'insuffisance rénale.

Cinq malades ont une insuffisance rénale : l'un d'entre eux est dialysé et deux autres sont à prendre en dialyse d'ici quelques mois.

Sur les 37 malades qui ont eu une insuffisance rénale : 4 seulement ont présenté une amélioration durable de leur fonction rénale, - 3 rémissions complètes et 1 protéïnurie persistante - ; 6, après amélioration de la fonction rénale, ont à nouveau évolué vers l'insuffisance rénale, - tous décédés - : les 27 autres sont demeurés insuffisants rénaux, dont 22 maintenant décédés et cinq vivants.

IV. E. Les glomérulonéphrites extra-membraneuses.

Sur les 9 malades de notre série ayant une telle néphropathie, 3 sont décédés - tuberculose, méningite à *Listeria* et cause indéterminée - ; 5 sont en rémission complète et le neuvième a une insuffisance rénale. Cette insuffisance rénale s'est installée en deux ans à dater de l'apparition de la protéïnurie.

Il faut signaler deux études récentes, l'une chez l'enfant (199), l'autre chez l'adulte (192), qui font état de glomérulonéphrites extra-membraneuses apparemment idiopathiques, parfois corticorésistantes, chez des sujets qui, quelques années plus tard ont un lupus érythémateux aigu disséminé.

IV. F. Discussion

► L'analyse des principales études sur la néphropathie du lupus érythémateux aigu disséminé montre que l'insuffisance rénale et les complications infectieuses sont les deux plus importantes causes de décès des malades (26, 108, 254).

► Tous les travaux démontrent la prédominance des décès dans les formes diffuses et "actives" de la néphropathie lupique.

► Certaines divergences existent quant à l'évolution des glomérulonéphrites extra-membraneuses. Pour BOELAERT (44) cette forme de glomérulonéphrite ne conduit jamais à l'insuffisance rénale ; opinion semble-t-il confirmée par POLLAK (254). Par contre, BALDWIN (26) fait état de 5 décès dont trois par insuffisance rénale sur un total de 14 glomérulonéphrites de ce type. Notre série est comparable à celle de BALDWIN.

► La généralisation des études de survie par méthode actuarielle (82) autorise des comparaisons sur le taux de survie à 5 ans dans différentes équipes.

En ce qui concerne les glomérulonéphrites actives, les taux

de survie rapportés par POLLAK (254), ESTES (109) et BALDWIN (26) sont respectivement de 21, 25 et 23 % à 5 ans, ce qui est comparable au taux que nous avons calculé : 32 %. EPSTEIN (108) est pour l'instant le seul à avoir publié une étude avec un taux de survie de 80 % à 5 ans pour la même forme histologique.

Les taux de survie de POLLAK (254) pour les glomérulonéphrites non actives et les glomérulonéphrites extra-membraneuses sont de 65 et 85 % ; nos valeurs pour les mêmes formes histologiques sont de 71 et 59 %. La valeur que nous donnons pour les glomérulonéphrites extra-membraneuses est donc bien inférieure.

► Si l'on considère de manière plus générale l'évolution des lupus érythémateux aigus disséminés, l'étude de DUBOIS (99) permet de voir différentes étapes : jusqu'à la découverte de la cortisone, complications rénales et neurologiques se trouvaient en tête des causes de décès. La corticothérapie diminua la proportion des accidents neurologiques fatals, la proportion de décès dus à l'urémie augmentant.

Actuellement la proportion des décès dus à l'insuffisance rénale diminue à nouveau avec l'application des transplantations et de la dialyse aux lupiques ; par contre les complications infectieuses arrivent en première place en raison, sans doute, des corticothérapies à hautes doses pratiquées, et en raison aussi de l'introduction des immunosuppresseurs.

Chapitre VI

Etude biologique

Si dans certains cas la scène clinique est assez évidente pour permettre de rapporter la néphropathie à un lupus érythémateux aigu disséminé, bien souvent il est nécessaire de connaître certaines données biologiques pour évoquer le lupus érythémateux aigu disséminé devant une néphropathie protéïnurique.

Nous mentionnons dans ce chapitre les résultats des différents examens d'ordre immunologique pratiqués pour les malades de notre série. Tous les lupus érythémateux aigus disséminés n'ont pas eu les mêmes investigations biologiques puisque il est des observations datant de plus de dix ans qui n'ont pu bénéficier de techniques plus récemment introduites dans la pratique courante du Service. La discussion des résultats sera faite au niveau de chaque examen. Nous citerons enfin, quelques moyens d'investigation dont nous n'avons pas nous-même l'expérience.

Les résultats retenus sont ceux obtenus au moment de la première ponction-biopsie rénale.

I. Recherche des cellules LE

Les cellules de Hargraves ont été recherchées dans les 73 cas ; nous avons retenu comme résultat positif uniquement les cas où cette recherche avait été pratiquée deux fois avec un résultat franc dans les deux cas.

Elles étaient présentes dans 38 cas et non trouvées dans 35 cas. Cette positivité dans 52 % des cas est inférieure au chiffre de 75 % donné par DUBOIS, mais il est probable que les conditions de recherche du phénomène LE expliquent cette différence,

notamment le délai d'observation.

Il n'y a pas de relation significative entre l'activité histologique de la néphropathie et la présence des cellules de Hargraves.

II. Les anticorps antinucléaires.

► Leur recherche a été faite pour 72 malades, 33 fois avec une technique non discriminative et 39 fois avec une technique discriminative permettant la mise en évidence d'anticorps anti - ADN , - fluorescence du noyau de cellules de souris parasitées par *Trypanosoma Gambiense* associée à une fluorescence du noyau et du kinétoplasme du parasite - ; d'anticorps anti - désoxyribonucléoprotéine, - fluorescence homogène - ; d'anticorps de type réticulé et tacheté, - antigènes nucléaires solubles -. Les titres considérés comme positifs sont égaux ou supérieurs à 1 / 64 dans la première technique, et égaux ou supérieurs à 1 / 256 avec la seconde méthode. Toutes ces études en immunofluorescence ont été menées au laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Lyon (228).

► Pour les 33 malades les plus anciens, la recherche d'anticorps antinucléaires, ou ACAN, a été positive 28 fois (84 %) et négative 5 fois (16 %). Si, dans 5 cas, les ACAN étaient absents au moment de la première ponction-biopsie rénale, cela n'exclut pas leur présence à un autre moment de l'affection ; en outre, certains lupus érythémateux aigus disséminés ne s'accompagnent pas d'ACAN détectables par ces techniques, mais ce fait est exceptionnel : 2 cas sur 91 dans une série récente (262).

Il n'y a pas de corrélation entre la présence chez ces 33 malades d'ACAN , et l'activité de leur néphropathie : 14 glomérulonéphrites actives dans les cas avec ACAN et 3 dans les cas sans ACAN .

► Pour les 39 malades les plus récents, la recherche d'ACAN a été positive dans tous les cas, avec la répartition suivante :

* 15 recherches positives d'ACAN anti-ADN ,
ces malades ayant également dans 13 cas, des ACAN de type homogène et, dans 2 cas des ACAN de type réticulé ou tacheté.

* 35 recherches positives d'ACAN de type homogène.

* 14 malades avec des ACAN de type réticulé ou tacheté
- dans 2 cas association des deux types -.

► Les anticorps anti-ADN sont positifs dans 38 % des cas et, en fonction de l'histologie, dans 52 % des glomérulonéphrites lupiques actives et 22 % des glomérulonéphrites non actives, ce qui est à la limite de la signification : χ^2 calculé = 3,78 pour χ^2 théorique 5 % = 3,84.

Les pourcentages de positivité des ACAN anti-ADN rapportés dans la littérature sont en général plus élevés que ceux que nous avons obtenus. SCHUR (278) publie des taux de 67 % pour les glomérulonéphrites actives et de 11 % pour les glomérulonéphrites non actives avec une technique d'immunodiffusion, et de 76 et 59 % avec une technique de fixation du Complément. CRUCHAUD, avec une technique de double diffusion et contre-immuno-électrophorèse, obtient des chiffres de 80,5 et 57,5 % selon l'activité de la néphropathie (234).

Si la présence d'anticorps anti-ADN semble traduire l'activité du lupus érythémateux aigu disséminé (271, 285) , la persistance d'une activité anti-ADN (méthode de Farr) dans le sérum des malades dont la néphropathie lupique est traitée est un signe pronostique très péjoratif (3). Cette technique de détection des anticorps anti-ADN est en outre beaucoup plus sensible que la recherche par immunofluorescence, ce qui explique les pourcentages plus élevés de positivité publiés (234, 248) .

III. Les composants du système Complément.

Il existe une hypocomplémentémie constante au cours des périodes d'activité de la maladie lupique (39, 131, 231).

► Dans notre étude 5 composants ont été déterminés : le Complément hémolytique global, CH50, dans 49 cas ; le facteur C3 dans 19 cas ; le facteur C4 dans 19 cas ; le Facteur B dans 11 cas et le facteur C1q dans 10 cas.

► Nous avons retenu uniquement les cas où les dosages du Complément ont été pratiqués au moment de l'examen histologique rénal afin de pouvoir comparer hypocomplémentémie et activité histologique. Les résultats sont les suivants :

- * CH50 abaissé, < 35 U.H 50 %, dans 37 cas (75,5 %)
- * C3 abaissé, < 650 μ g/ml, dans 15 cas (78,9 %)
- * C4 abaissé, < 200 μ g/ml, dans 12 cas (63,15 %)
- * C1q abaissé, < 72 % d'un pool de sérums, dans 7 cas (70 %)
- * Facteur B abaissé, < 150 μ g/ml, dans 5 cas (45 %).

On constate donc un abaissement de l'ordre de 70 % des facteurs C1q, C4 et C3, et de l'ordre de 45 % pour le Facteur B.

► L'hypocomplémentémie mise en évidence par l'abaissement de l'activité hémolytique, l'abaissement des facteurs C3 et C4, est permanente lorsqu'il existe des ACAN anti-ADN - 14 cas sur 15, 7 cas sur 9 et 8 cas sur 9 -, et lorsqu'il y a des cellules LE, - 23 cas sur 26, 10 sur 12 et 8 sur 12 -.

► Il existe aussi une corrélation étroite entre l'activité de la glomérulonéphrite et l'abaissement du CH50 et du C3 : pour les glomérulonéphrites actives nous obtenons 22 CH50 abaissés sur 24 déterminations et 13 sur 13 C3 abaissés. Pour les glomérulonéphrites non actives la proportion est respectivement de 15 sur 25 et de 2 sur 6 déterminations. Cette corrélation

est significative : χ^2 calculé (et corrigé en raison du petit nombre) = 6,47 et 7,71 respectivement, pour χ^2 théorique 5% = 3,84.

► L'étude du Complément dans les néphropathies lupiques (16, 39, 124, 131, 143, 170, 171, 189, 198, 243) montre que les facteurs C1q, C4 et C3 sont les plus abaissés, le composant B n'étant anormal que dans la moitié des cas.

Cela indique une activation de ce système selon la voie classique, la participation de la voie alterne étant parfois induite par le C3b produit par le clivage du composant C3.

PERRIN (242, 243) a bien montré que cette participation de la voie alterne n'était pas primitive comme dans certaines glomérulonéphrites mésangioprolifératives idiopathiques, mais induite par le catabolisme du C3 dans la voie principale d'activation.

► L'abaissement du C4, et cela pendant une longue période, serait caractéristique du lupus érythémateux aigu disséminé pour KOHLER (189).

► L'étude du Complément occupe donc une place de choix dans le diagnostic d'une néphropathie apparemment primitive, et peut faire évoquer fortement le lupus érythémateux aigu disséminé.

► L'association d'anticorps antinucléaires et d'une hypocomplémentémie est également très évocatrice du lupus érythémateux aigu disséminé puisque, sur 148 malades ayant une telle association MORRIS (231) dénombre 125 cas de lupus érythémateux aigu disséminé.

IV. Les Cryoglobulines.

Elles ont été recherchées avec soin dans 14 cas.

Dans 3 cas cette recherche s'est avérée fructueuse (21%).

CHRISTIAN (63) a mis en évidence dans ces cryoprécipités,

des immunoglobulines 7 S et 19 S ainsi qu'un facteur du Complément qui s'est révélé plus tard être le C1q .

CONTE (74) trouve une proportion plus importante de cryoglobulines au cours de la néphropathie lupique : 70 % . Il existe pour cet auteur une bonne corrélation entre la présence d'ACAN anti-ADN, l'abaissement du C3 et la présence de cryoglobulines.

V. Autres examens d'ordre immunologique.

V. A. La recherche des chaînes légères dans les urines.

EPSTEIN (106, 107) a montré qu'il existait une étroite corrélation entre l'augmentation de l'élimination urinaire de chaînes légères d'immunoglobulines et l'activité du lupus érythémateux aigu disséminé. L'élimination normale est de 5 à 10 $\mu\text{g/ml}$ d'urine et elle est, selon cet auteur, au moins multipliée par 20 durant les épisodes actifs de la maladie lupique. Bien que non spécifique du lupus érythémateux aigu disséminé, ce signe a pour EPSTEIN une grande valeur en cas de glomérulonéphrite lupique connue : il permet de prévoir les poussées évolutives et ainsi de les traiter préventivement.

V. B. Immunofluorescence cutanée et atteinte rénale.

► Peut-on suspecter, lors des lupus érythémateux aigus disséminés, une localisation rénale en fonction du dépôt d'immunoglobulines au niveau de la jonction dermo-épidermique ?

CAPERTON, en 1972 (55), ne trouvait aucune corrélation entre ces deux phénomènes. BURNHAM (50), en 1973, insiste sur le fait que la biopsie cutanée doit être faite en peau saine non exposée à la lumière, pour qu'une corrélation entre les deux phénomènes puisse être trouvée. GILLIAM (133, 134) semble trouver une corrélation bien que l'immunofluorescence cutanée soit faite sur des fragments de peau saine découverte.

► J. THIVOLET, dans la Thèse de REYMONDON (262), montre que la présence d'immunoglobulines en peau saine exposée n'a pas de valeur pronostique rénale, alors que la corrélation immunoglobulines en peau saine non exposée - atteinte rénale est à la limite du seuil de signification.

En somme, la présence d'immunoglobulines en peau saine couverte chez un malade lupique doit être un argument en faveur de la réalisation d'une ponction-biopsie rénale.

V. C. Anticorps anti-ARN et atteinte rénale.

Si la présence d'ACAN - anti-ADN reflète une évolutivité certaine du lupus érythémateux aigu disséminé, en particulier au niveau rénal, deux études, qui doivent être confirmées, insistent sur la faible fréquence et la moindre gravité de la localisation rénale quand les anticorps sont dirigés contre l'ARN (260, 285).

VI. Conclusion

La présence d'ACAN., d'anti-ADN et l'hypocomplémentémie, sont en étroite relation avec l'activité du processus lupique au niveau rénal. Elles ont un intérêt diagnostique en cas de néphropathie "primitive".

Nous verrons dans le Chapitre VII ("Thérapeutique") que l'évolution sous traitement des composants du Complément, a aussi un intérêt pronostique (39).

Chapitre VII

Thérapeutique

I. Introduction

Nous envisagerons successivement les trois aspects principaux de la thérapeutique des néphropathies lupiques.

Le premier est celui du traitement de la glomérulonéphrite elle-même. Nous ne parlerons pas des mesures purement symptomatiques comme le traitement des oedèmes, ou de l'hypertension qui n'a rien de spécifique, mais seulement du traitement à visée pathogénique tendant à réduire le retentissement rénal du processus inflammatoire lupique.

Le deuxième aspect est celui des "interdits" plus ou moins absolus auxquels sont soumis les malades du fait de leur néphropathie lupique.

Le dernier aspect sera celui du traitement de l'insuffisance rénale, nous considérerons seulement les deux traitements possibles pour suppléer à la fonction rénale défaillante : la dialyse et la transplantation rénale ; laissant de côté les mesures non spécifiques tendant à équilibrer les métabolismes protéïques, phosphocalciques, chez les insuffisants rénaux.

II. Thérapeutique de la néphropathie lupique

II. A. Les possibilités médicamenteuses.

II.A. 1. La cortisone et ses dérivés.

a. Mode d'action.

► Il est difficile à déterminer exactement.

L'application de la thérapeutique cortisonée à la néphropathie lupique a surtout été la conséquence de raisonnements empiriques après essais thérapeutiques chez l'animal et chez l'homme.

Toutefois certains mécanismes d'action sont maintenant mieux précisés.

Pour GERMUTH (129) les corticoïdes empêchent le transit des immuns-complexes à travers les parois des anses glomérulaires. Cette diminution de la perméabilité aux macromolécules pourrait être due à une réduction des lésions des structures protéïques. GOLDSTEIN (141) a effectivement montré l'effet inhibiteur de la cortisone sur la libération par exocytose des enzymes lysosomiaux des polynucléaires.

► Au niveau des cellules immunologiquement compétentes l'action des corticoïdes est complexe et les études, souvent contradictoires.

* Les Lymphocytes T

Les corticoïdes entraîneraient une diminution du nombre de rosettes E humaines (24), la lyse de lymphocytes thymiques et de certaines populations spléniques (19).

Les cellules T-"helpers" de la rate seraient sensibles aux corticoïdes (19), contrairement aux T-"helpers" du thymus.

* Les Lymphocytes B

Peu d'informations précises sont disponibles quant à l'action des corticoïdes à leur niveau.

Certaines cellules précurseurs de cellules formant des anticorps seraient inactivées par ces drogues.

BUTLER a montré l'inhibition de la synthèse d'immunoglobulines chez des sujets ayant reçu pendant 5 jours de fortes doses de méthyl-prédnisolone (51). Cette inhibition porterait plus sur les plasmocytes que sur les lymphocytes B eux-mêmes.

* Les m a c r o p h a g e s

La cortisone entraînerait une diminution de leur accumulation au niveau des foyers inflammatoires, une stabilisation de leurs lysosomes (19).

► Au niveau du système Complément, ATKINSON a montré chez l'animal qu'une dose quotidienne de 5 mg / kg d'acétate de cortisone entraînait une augmentation des taux de l'activité hémolytique totale et de la fraction C1 du Complément : il n'est pas possible de rattacher ces modifications à une diminution du catabolisme plutôt qu'à une augmentation de l'anabolisme (18).

► En fait, la cortisone ou ses dérivés sont utilisés surtout en raison de leur effet anti-inflammatoire : inhibition des phénomènes de l'inflammation précoce et aussi plus tardive comme la prolifération capillaire, l'accumulation de fibroblastes et le dépôt de collagène ; plus qu'en raison de leur effet immunodépresseur, encore mal défini.

β . Action sur la néphrite des souris auto-immunes.

CASEY (60), traitant des souris NZB / NZW avec de la Bêtaméthasone, a montré une diminution significative du taux des anticorps antinucléaires et du nombre des animaux protéinuriques.

HAHN (151) obtient une prolongation de la durée de vie de souris de même souche traitées par la Prédnisolone, cette action favorable ne correspond pas, dans ce cas, à une diminution

des dépôts intraglomérulaires en général, mais plutôt à une diminution élective des anticorps anti-ADN.

γ. Les doses de corticoïdes utilisées dans le traitement de la néphropathie lupique.

Elles varient selon les thérapeutes. Les doses dites "d'attaque", employées seulement pendant quelques jours, sont de l'ordre de 300 mg de prédnisone par jour ; les doses de traitement "chronique" sont d'environ 1 à 2 mg par jour et par kg, cela pendant 3 à 6 mois. Les sujets en rémission sur le plan rénal reçoivent des doses plus faibles de 5 à 10 mg par jour. ACKERMAN a montré la moindre nocivité de l'administration tous les 2 jours, des corticoïdes (1).

Les dérivés cortisonés actuellement les plus employés sont la prédnisone, la prédnisolone per os et la méthylprédnisolone sous sa forme injectable. L'action anti-inflammatoire des deux premiers est identique, celle du troisième légèrement supérieure.

II.A. 2. Les immunosuppresseurs.

a. L'azathioprine (Imurel^{*})

► C'est un analogue des purines.

Le mécanisme principal d'action de cette substance semble être une inhibition de la synthèse de l'ADN. Son activité serait sélective sur les cellules T (19) mais, là encore, beaucoup d'inconnues demeurent quant aux mécanismes précis d'action.

► Action sur la néphrite des souris auto-immunes.

GELFAND (125) a traité des souris NZB/NZW avec l'azathioprine dès l'âge de 5 mois pendant trois mois : il obtient par rapport au groupe témoin une diminution du nombre de souris protéinuriques, une diminution du taux des anticorps anti-ADN circu-

lants, une amélioration de l'histologie rénale, et une survie plus longue.

► Doses utilisées.

La dose maximale que nous avons utilisée est de 3 mg / kg par jour, sans dépasser 150 mg / jour .

Cette dose optimale doit être parfois réduite en fonction de la tolérance hématologique de la drogue, le nombre des leucocytes ne devant pas s'abaisser au-dessous de $4.000 / \text{mm}^3$.

Certains auteurs font état de doses plus importantes en particulier les premiers jours du traitement : ADAMS (2) utilise 10 mg / kg / jour .

β . Le cyclophosphamide (Endoxan^{*})

► C'est un agent alkylant.

Son action a lieu au niveau de l'ADN , non plus par blocage de la synthèse de celui-ci, mais en créant des liaisons covalentes entre les deux chaînes d'acide nucléique avec, pour conséquence, une inhibition de la replication de l'ADN et une inhibition de la synthèse de l'ADN.

Son action au niveau du système lymphoïde porte sur les cellules B et T avec une action préférentielle sur les premières (172).

Il agit également au niveau des tissus à prolifération cellulaire importante : système hématopoïétique, cellules vésicales, cellules de la racine des cheveux, cellules des gonades.

► Action sur la néphrite des souris auto-immunes.

WALKER (315) a traité pendant un an des souris NZB / NZW avec le cyclophosphamide à des doses de 8 mg / kg / jour et 1 mg / kg par jour. Il a constaté dans le groupe traité avec la dose la plus élevée, une négativation des anticorps anti-ADN , l'absence de glomérulonéphrite. RUSSEL (273) obtient les mêmes résultats et

précise que la thérapeutique doit être commencée avant le quatrième mois. La fréquence de la néphropathie de ces souris passe de 100 % à 7 % ; l'arrêt de la thérapeutique à l'âge de 1 an n'entraîne pas l'apparition de la néphrite.

CASEY (59) confirme ces résultats, la survie moyenne des souris passant de 330 jours à 400 jours.

HOROWITZ (166) relie l'effet du cyclophosphamide à l'absence de dépôts de complexes immuns au niveau du rein.

GELFAND (125) obtient avec le cyclophosphamide des résultats légèrement inférieurs à ceux obtenus avec l'azathioprine. LEMMEL (196), se basant sur des études comparées de l'action du cyclophosphamide chez des souris d'âge différent, pense que l'action de cette drogue, contrairement aux analogues des purines, aurait lieu essentiellement sur les cellules lymphoïdes circulantes.

► Ces drogues immunosuppressives ont également été employées en association chez l'animal.

GELFAND (125, 126) a montré la supériorité de l'association méthylprédnisolone - cyclophosphamide par rapport à chacune de ces drogues employée de manière isolée. Cet auteur a même obtenu un meilleur taux de survie avec une triple association azathioprine - cyclophosphamide - méthylprédnisolone.

HAHN (151) obtient également un taux de survie des souris NZB / NZW supérieur en associant azathioprine et prédnisolone, qu'en utilisant séparément chaque drogue.

► Les doses thérapeutiques de cyclophosphamide se situent entre 2 et 3 mg / kg / jour .

La surveillance hématologique est basée sur le compte des leucocytes.

► Le chlorambucil (Chloraminophène*), qui est également un agent alkylant, a été aussi employé par certains auteurs.

γ. Le serum anti-lymphocytaire

Il a été employé chez quatre de nos malades il y a plus de six ans et n'est actuellement plus employé dans cette indication.

II.A. 3. Les autres thérapeutiques utilisées.

a. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

► L'indométacine (Indocid^{*})

a été utilisé chez un grand nombre de malades de notre étude ; il semble que son action antiprotéïnurique soit d'ordre symptomatique ; les doses utilisées sont de 75 à 150 mg par jour. 20 % des malades doivent interrompre leur traitement en raison de manifestations douloureuses d'ordre gastro-intestinal.

► Les antipaludéens de synthèse.

Ils sont préconisés en association avec l'indométacine dans le traitement des néphropathies lupiques évolutives par un seul groupe (75, 77) qui, sur un petit nombre de cas, obtient des résultats intéressants mais à confirmer. Il ne semble pas que cette association thérapeutique ait une influence sur les signes biologiques d'ordre immunologique. Leur action serait due à un effet anti-agrégant plaquettaire et à une stabilisation des membranes lysosomiales.

► L'héparine.

Son utilisation par différents groupes est basée sur les phénomènes de coagulation intraglomérulaire qui font suite au dépôt des immuns-complexes circulants.

Ce traitement aurait donné à CONTE (76) de bons résultats dans les néphropathies lupiques diffuses prolifératives ; les confirmations restent rares dans la littérature en ce qui concerne cette indication.

β . Certaines thérapeutiques en sont encore au stade expérimental.

► Il en est ainsi de l'immunostimulant qu'est le Levamisole.

Cette substance, utilisée en tant qu'anti-helminthique, est douée de propriétés immunostimulantes et certains auteurs l'ont employée dans le lupus érythémateux aigu (142) ; rien ne peut encore être dit quant aux résultats de ces traitements.

► Plus intéressante semble l'administration chez la souris NZB / NZW d'hormone thymique, administration qui retarderait l'apparition des anticorps anti-ADN et anti-ARN (20).

II. B. Analyse des résultats.

Après avoir exposé les résultats du traitement des 73 malades de notre série, nous examinerons les principaux résultats publiés.

II.B. 1. Résultats personnels.

► Notre étude est une étude rétrospective, les traitements donnés aux malades n'ont pas été prescrits selon un protocole strict, cependant il est possible de définir deux catégories de sujets *a posteriori* : ceux qui n'ont pas reçu des doses de corticoïdes supérieures à 1 mg / kg / jour de prédnisone, et ceux qui ont reçu des doses supérieures au moins pendant trois semaines, parfois pendant plusieurs mois.

Les deux groupes ainsi définis sont par ailleurs identiques relativement quant aux autres thérapeutiques administrées, qui ont été l'azathioprine dans 48 cas, le cyclophosphamide dans 4 cas, le chlorambucil dans 5 cas ; le sérum antilymphocytaire dans 4 cas.

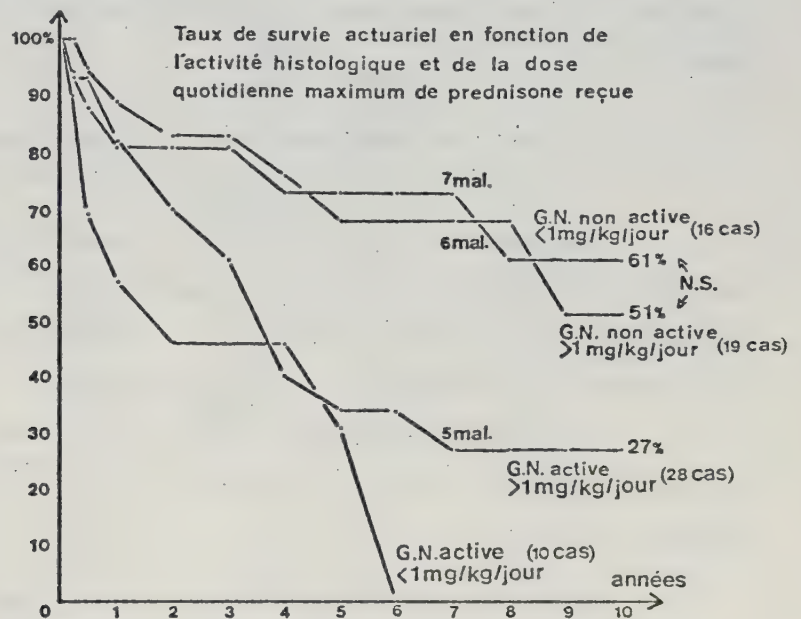
La même répartition, identique dans les deux groupes, est retrouvée pour les traitements par l'indométacine et les antipaludéens de synthèse qui ont toujours été considérés comme des traite-

ments adjuvants.

► Seize des glomérulonéphrites lupiques non actives ont été traitées avec des doses inférieures à 1 mg / kg / jour ; 19 ont été traitées avec des doses supérieures.

Vingt-huit des glomérulonéphrites actives ont été traitées avec des doses supérieures à 1 mg / kg / jour ; 10 seulement ont été traitées avec des doses inférieures.

La Figure 6., ci-dessous, montre les taux de survie établis en fonction de l'activité histologique et de la dose de prédnisone reçue.



La seule indication qui découle de l'examen de ces taux de survie est l'absence de différence entre les taux de survie des glomérulonéphrites non actives traitées avec de fortes doses et de celles traitées avec de faibles doses de prédnisone.

Le calcul des variances et l'application du test de l'écart-réduit ($\hat{C} = 0,41$) confirment l'absence de signification.

► On ne peut tirer aucune conclusion, à notre avis, de la comparaison des taux de survie des glomérulonéphrites actives, selon la dose de prédnisone reçue, les deux lots de malades ainsi traités étant insuffisamment homogènes : la proportion de malades arrivés en insuffisance rénale est beaucoup plus élevée dans

le groupe des glomérulonéphrites actives traitées avec moins de 1 mg / kg / jour de prédnisone.

► Les formes évoluées sont moins sensibles à la thérapeutique : sur 14 malades arrivés dans le Service en insuffisance rénale, tous sauf deux sont décédés en insuffisance rénale et un seul des deux survivants a une fonction rénale normale.

► Les formes de néphropathie lupique avec sclérose glomérulaire importante sont également insensibles à la thérapeutique, puisque sur 14 malades ayant plus de 25 % de glomérules "en pain à cacheter", deux seulement n'ont pas évolué vers l'insuffisance rénale.

a. Analyse des résultats des biopsies itératives en fonction de la dose de prédnisone reçue.

Sur les 11 biopsies itératives effectuées en cas de glomérulonéphrite active, il y a une aggravation de l'activité des lésions dans 3 cas. Deux malades de ce groupe n'ont pas reçu de fortes doses de prédnisone : ils sont parmi les 3 non améliorés.

Le calcul statistique donne un χ^2 corrigé en raison de la faiblesse des effectifs calculés = 3,58 n.s. pour χ^2 théorique = 3,84.

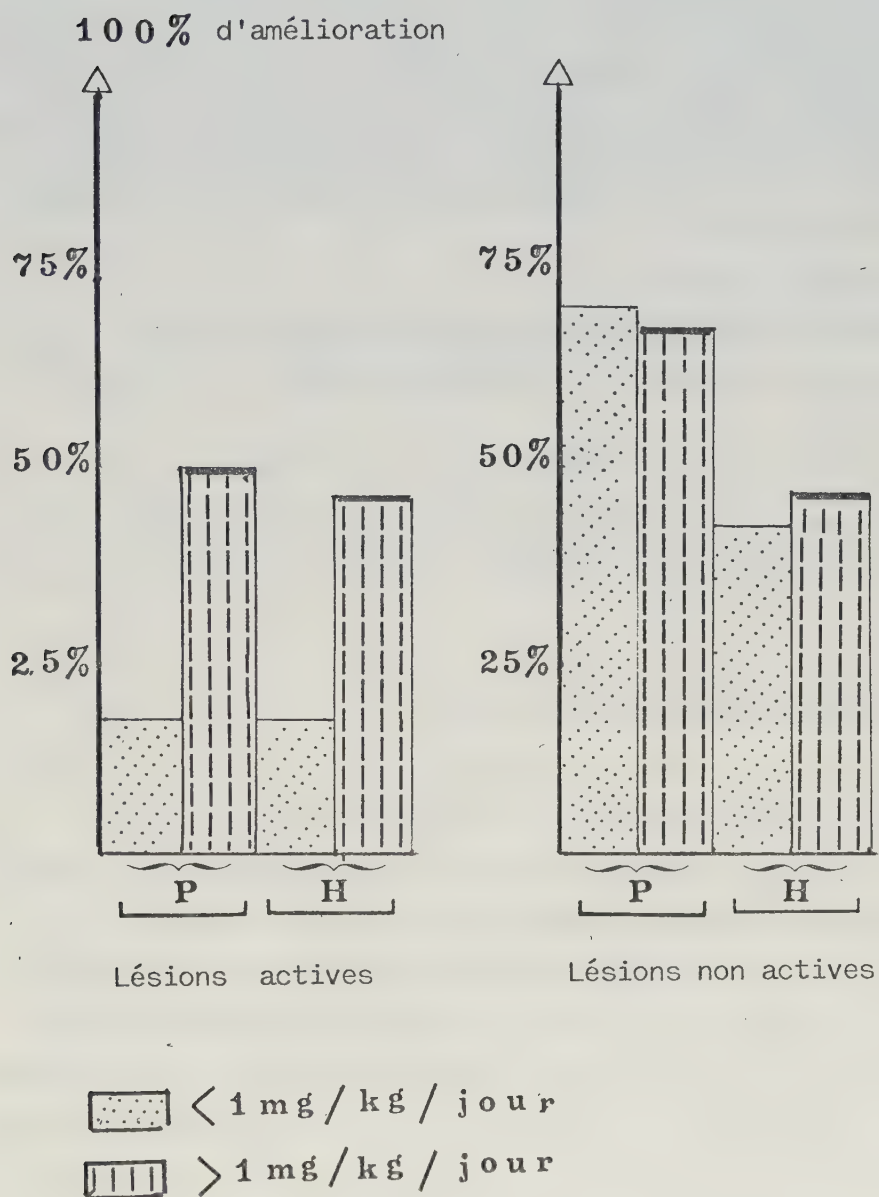
Sur les 6 glomérulonéphrites extra-membraneuses rébiopsiées il n'y a pas d'amélioration histologique quelle que soit la dose de prédnisone administrée.

Aucune conclusion ne peut être tirée de l'examen de l'évolution histologique des glomérulonéphrites non actives en fonction de l'importance de la corticothérapie reçue.

β. Analyse de l'évolution de quelques symptômes cliniques et biologiques en fonction de l'importance de la corticothérapie reçue.

La Figure 7., ci-contre, montre le pourcentage d'amélioration de certains paramètres biologiques dans les deux groupes de malades. La supériorité des fortes doses apparaît, on le voit, essentiellement dans le groupe des glomérulonéphrites actives.

Figure 7 : Pourcentage d'amélioration de la protéinurie (P) et de l'hématurie (H) en fonction de l'activité des lésions et de la dose de prédnisone reçue.



γ. Si l'on considère les rémissions complètes obtenues dans les différents types histologiques,

là encore la supériorité du traitement par de fortes doses de prédnisone apparaît seulement dans le groupe des glomérulonéphrites actives.

* Lésions extra-membraneuses :

60 % des rémissions obtenues avec de faibles doses de prédnisone alors que 44 % des néphrites de ce type ont été traitées avec de faibles doses.

* Lésions "actives" :

90 % de rémissions obtenues avec de fortes doses, 70 % de ces cas étant traités avec de fortes doses de prédnisone.

* Lésions "non actives" :

54 % des rémissions sont obtenues avec de fortes doses, 54 % étant également le pourcentage de lésions "non actives" traitées avec de fortes doses.

δ. Valeur pronostique de l'évolution sous traitement des symptômes.

Bien entendu, plus le traitement améliore de signes biologiques, plus l'évolution a de chances d'être favorable.

► Cela est particulièrement net dans le cas de la protéinurie : 38 malades ont une protéinurie qui diminue sous traitement, 8 évoluent vers l'insuffisance rénale, 24 gardent la même protéinurie sous traitement, 16 évoluent vers l'insuffisance rénale.

► Cela est vrai aussi pour l'amélioration des signes propres au lupus, en particulier les ACAN et l'hypocomplémentémie, comme l'a récemment montré BERTHOUX (39) étudiant certains des malades de notre série. Cependant, la corrélation n'est pas parfaite : 3 de nos malades, malgré une normalisation du taux du Complément, ont évolué vers l'insuffisance rénale et 9 sujets, parmi les 25 en rémission complète, ont encore une hypocomplémentémie soit globale soit portant sur le composant C3. Il semble que la néphrite puisse évoluer pour son propre compte à partir d'un certain stade évolu-

tif en dépit de la "non activité" du processus lupique.

En conclusion,

la justification du traitement avec des doses de prédnisone supérieures ou égales à 1 mg / kg / jour n'apparaît pas en cas de néphrite non active, ces doses fortes sont plus efficaces sur les symptômes urinaires des néphrites actives mais on ne peut affirmer, dans ce dernier cas, une amélioration du taux de survie d'après la seule étude de nos malades.

II.B. 2. Les résultats des différentes thérapeutiques dans la littérature.

a. La cortisone et ses dérivés.

Dès 1961 POLLAK (253) montrait que les doses de cortisone relativement faibles, suffisantes pour contrôler les signes extra-rénaux de la maladie, étaient inefficaces quand il s'agissait d'obtenir des rémissions sur le plan rénal. Il préconisait des doses supérieures ou égales à 40 mg / jour, cela pendant six mois.

Mac KAY (210) confirme ces résultats et montre la plus grande réversibilité des lésions "actives".

GINZLER (136) classe en quatre catégories les malades, en fonction de leur réponse au traitement : ceux qui répondent rapidement à la corticothérapie ; ceux qu'il faut traiter pendant plusieurs mois avant d'obtenir un résultat ; ceux qui évoluent vers l'insuffisance rénale en dépit d'un contrôle de l'activité du lupus et, enfin, les malades vus au stade de l'urémie, qui ne répondent pas au traitement.

LAGRUE (193), ROSENTHAL (267) et FRIES (117) insistent également sur le caractère irréversible des lésions évoluées avec sclérose.

L'action des corticoïdes sur l'insuffisance rénale est

aussi très inconstante pour BOELAERT (44) et, quand elle existe c'est presque toujours avec de fortes doses.

Pour nous l'insuffisance rénale ne contre-indique pas une thérapeutique par de fortes doses de cortisone, à condition qu'elle soit le résultat de lésions "actives" et non pas de lésions de sclérose glomérulaire. Il est courant d'assister, dans les jours suivant l'établissement d'une telle thérapeutique, à une montée importante de l'azotémie due à un hypercatabolisme protéique, cela ne doit pas faire interrompre la corticothérapie.

Il apparaît donc capital de traiter les malades précocément avant que ne se constituent des lésions de sclérose entraînant une insuffisance rénale ne répondant pas aux thérapeutiques médicamenteuses.

La durée du traitement n'est pas précisée par les auteurs en nombre de mois, il apparaît que les doses de cortisone sont réduites au prorata de l'amélioration biologique et histologique (252).

β. L'azathioprine.

Son utilisation a été motivée par les complications - envisagées plus loin - de la corticothérapie.

SHELP (286), JENKINS (175), BAYSLETT (161) et DRINKARD (94) semblent avoir obtenu de bons résultats avec ce produit, la plupart du temps en association avec de faibles doses de corticoïdes.

GINZLER (138) réserve son utilisation chez les malades avec atteinte du système nerveux central, du rein, et dont les doses de prednisone dépassent 15 mg par jour. Pour cet auteur en effet, l'administration d'azathioprine permet dès lors de diminuer les doses de corticoïdes, opinion partagée par d'autres thérapeutes (38).

On a rapporté des poussées évolutives se produisant à l'arrêt de l'administration de l'azathioprine dans un nombre important de cas (284).

MIESCHER (225) insiste sur la nécessité d'un traitement précoce, le temps de réponse de la néphropathie au médicament immunosuppresseur étant proportionnel au temps écoulé entre l'apparition des lésions et le début du traitement.

Certaines études sont moins favorables à l'emploi de l'azathioprine en raison d'un nombre important d'échecs (211).

γ. Le cyclophosphamide

a été utilisé par de nombreux auteurs en raison de son efficacité chez l'animal.

CAMERON (54) l'utilise avec un certain succès chez des malades peu améliorés par la corticothérapie. FENG (111) l'utilise avec succès chez 42 sujets avec un recul de 7 ans, et le préconise en cas d'effets secondaires trop importants de la corticothérapie car, selon cet auteur, sa prescription permet de diminuer les doses de prédnisone. Cette opinion est partagée par SEEDAT (282).

FRIES (119) et HADIDI (148) par contre, n'obtiennent aucune amélioration avec cette drogue.

δ. Les autres immunosuppresseurs.

► Le chlorambucil a été utilisé avec satisfaction par WARDLE (317), SNAITH (289) aurait aussi obtenu des résultats chez des sujets répondant mal à la corticothérapie.

► La méchloréthamine, autre agent alkylant, a été employée par KELLUM (178) et DILLARD (86) et pour ces deux auteurs, l'association de cet agent immunosuppresseur avec la cortisone augmente l'efficacité de la thérapeutique.

Ces études, bien que donnant une idée sur l'efficacité d'un produit, ne permettent pas une comparaison valable de différents traitements, un tel jugement de valeur ne peut être porté qu'à l'issue d'essais de ces drogues en double aveugle chez des populations homogènes de malades. Récemment plusieurs études de ce type ont été publiées, le Tableau V. les résume.

Auteur (Réf.)	Prédni- sone <u>seule</u>	Aza- thioprine <u>seul</u>	Cyclo- phospha- mide <u>seul</u>	Prédni- sone et Azathio- prine	Prédni- sone et Cyclophos- phamide	A.-P. et Indo- méta- cine <u></u>	Hépa- rine et Aza- thio- prine <u></u>
FRIES (118)	+	←————→	—				
SZETEJNBOK (303)	-	←————→		+			
STEINBERG (294)	-	←————→			+		
DECKER (83)	=	←————→		=	→	=	
STEINBERG (296)	-	←————→		+	→	+	
STEINBERG (292, 293)	-	←————→		+	→	+	+
DONADIO (91, 92)	=	←————→		=			
CADE (52)	-	← — + —————→		+	→		+
CONTE (75)	-	←————→				→	+
HAHN (153)	=	←————→		=			

On peut voir en consultant ce tableau que rien n'est réellement démontré quant à l'efficacité des associations cortisone - immunosuppresseurs. Seules des études avec un grand nombre de malades, requérant une coopération à l'échelon national, pourront emporter la conviction.

II. C. Les complications dues à la thérapeutique.

II.C. 1. Les complications iatrogènes dans notre série.

a. Les complication iatrogènes mortelles.

Il est difficile de relier dans certains cas une complication survenant au cours d'une maladie générale comme le lupus, au traitement ; on sait en effet que les malades lupiques ont un déficit immunitaire et les parts respectives de l'affection et de la thérapeutique dans la genèse d'une manifestation septique ne sont pas toujours faciles à déterminer. Nous avons attribué 12 décès sur les 36 de notre série à la thérapeutique, ils sont résumés dans le Tableau VI.

COMPLICATIONS IATROGENES MORTELLES

12 cas/36 décès : 33,3%

-10 états septiques : 3 tuberculoses pulmonaires
1 listériose méningée
1 aspergillose pulmonaire
5 septicémies

traitement: azathioprine

+
Prednisone 8 > 1mg/kg/j X²n.s.
2 < 1mg/kg/j

-2 hémorragies cérébrales :

traitement: prednisone
+
S.A.L.

Mises à part les deux complications hémorragiques survenues chez 2 des 4 malades traités par le sérum antilymphocytaire, tous les décès iatrogènes sont dus à des manifestations infectieuses apparues, dans 8 cas sur 10, lors de traitement par la prédnisone à doses importantes.

T a b l e a u VII.

<u>complications iatrogènes</u>			
<u>70 malades corticothérapés</u>			
	<u>>1mg/kg/jour</u>	<u><1mg/kg/jour</u>	<u>signification χ^2 1ddl</u>
syndrome de cushing	22/47	2/23	9,92 (<0,05)
hta	10/47	0/23	4,08 (<0,05)
complications infectieuses	17/47	5/23	1,52 (n.s.)
nécrose tête fémorale	2	0	

La durée du traitement lors du décès avait été en moyenne de 1 an, le traitement le plus court ayant duré 15 jours et le plus long, 2 ans $\frac{1}{2}$. L'azathioprine était associée dans tous les cas.

β. Les complications iatrogènes.

Elles sont nombreuses, les trois plus importantes figurant dans le Tableau VII ci-contre, où nous appelons syndrome de Cushing l'association d'une obésité facio-tronculaire à une amyotrophie.

► Les complications infectieuses comprennent notamment : 3 tuberculoses, 4 septicémies, une méningite, 5 zonas, 2 herpès et une mycose.

► Les complications d'origine métabolique sont représentées par l'apparition sous traitement, de glycosuries dont il est difficile de dire le devenir à l'arrêt de la thérapeutique, celle-ci étant dans la grande majorité des cas non interrompue.

► Les complications gastro-intestinales ne dominent pas la scène, nous avons simplement noté deux ulcères duodénaux prouvés, 4 hémorragies digestives, sans doute d'origine gastritique ou ulcéreuse, et 11 épigastralgies.

► Les complications hématologiques, - qui sont plus le fait des immunosuppresseurs -, ont été notées dans 26 cas : 13 leucopénies, 13 thrombopénies ayant obligé à interrompre le traitement.

► Nous avons constaté également 2 nécroses de la tête fémorale mais pour DUBOIS (95) cette manifestation existe en dehors de toute corticothérapie et il ne peut donc s'agir que d'un symptôme de la maladie lupique.

► Plusieurs malades avaient une ostéoporose mais celle-ci n'a pas été quantifiée.

► Enfin il faut signaler parmi les complications survenues, bien que la relation de cause à effet théoriquement évidente soit pratiquement impossible à affirmer, l'existence d'un épithélioma du col utérin à l'âge de 28 ans, chez une malade traitée par la prédnisone depuis 3 ans.

Le syndrome cushingoïde, l'hypertension artérielle, et les complications infectieuses sont plus fréquents lors des traitements à fortes doses de prédnisone.

II.C. 2. Les complications iatrogènes dans la littérature.

a. La corticothérapie.

► Les effets néfastes sont bien connus (181), outre ceux que nous avons constatés il faut insister sur les complications d'ordre neurologique avec des tableaux cliniques d'allure psychotique, ou bien évoquant l'hypertension intracrânienne. Le problème est parfois difficile avec les manifestations neurologiques de la maladie lupique elle-même sur le plan diagnostique.

► PILLAY (246), CONGER (73) et KHAN (180) ont insisté sur les complications infectieuses dues à des agents fungiques (candidoses, cryptococcoses, coccidiomycoses, aspergilloses, etc.)

► HEYMANN (165) a attiré l'attention sur l'existence de protéinuries chez l'enfant aggravées par la corticothérapie (taux 2 à 10 fois supérieurs) ; la prescription un jour sur deux de la cortisone montre dans ce cas les mêmes variations quotidiennes de la protéinurie.

► ACKERMAN (1) préconise l'utilisation un jour sur deux de la corticothérapie, cela aurait l'avantage pour la même dose totale de réduire les effets secondaires, en particulier métaboliques.

β. Les immunosuppresseurs.

Ils participent avec les corticoïdes à favoriser les manifestations infectieuses iatrogènes (14, 295). On leur attribue en outre des complications plus spécifiques.

► La survenue de tumeurs malignes.

Celà a été bien montré chez l'animal avec les traitements par le cyclophosphamide, HAHN (154) obtient 61 % de tumeurs malignes chez des souris NZB/NZW traitées par le cyclophosphamide. Pour CASEY (59, 61) ce serait surtout l'azathioprine qui augmenterait la fréquence des lymphomes malins chez ces souris. LIPSMEYER (201) rapporte la survenue chez une malade recevant cortisone et azathioprine, d'un lymphome cérébral. Sur 5.000 sujets recevant un traitement immunodépresseur, cet auteur recense 52 tumeurs malignes dont 22 lymphomes (11 cérébraux).

► Une action sur les gonades.

L'atrophie ovarienne est une complication classique du cyclophosphamide (14, 226), l'aménorrhée est presque très fréquente dans les traitements au long cours (111).

Chez l'homme le cyclophosphamide entraîne des azoospermies, contrairement à l'azathioprine qui paraît dénuée d'effet sur les gonades (213).

► Ont été décrits aussi des effets cytogénétiques des immunosuppresseurs, en particulier avec les analogues des purines : anomalies chromosomiques qui disparaissent à l'interruption du traitement (191).

Le cyclophosphamide entraîne des cystites avec hématuries et des troubles des phanères avec chute des cheveux.

Les complications de la thérapeutique par la cortisone et les immunosuppresseurs sont donc multiples, fréquentes et souvent graves. Il convient, avant de commencer de tels traitements, de

posséder tous les éléments permettant de prévoir au mieux l'action des drogues, ceci afin de ne pas exposer le malade à des complications iatrogènes pour un bénéfice nul - lésions non actives, extra-membraneuses, scléreuses -.

III. Néphropathies lupiques et facteurs déclenchants.

A côté des traitements médicamenteux destinés à freiner les conséquences de l'auto-immunisation, toute une série de précautions doivent être prises vis-à-vis de facteurs pouvant entraîner la reprise du processus lupique.

III. A. La grossesse.

a. Nos résultats.

Notre série comprend 59 malades de sexe féminin. 63 grossesses ont eu lieu chez ces malades avant que la maladie lupique soit connue : il y a eu 14 fausses-couches et 5 grossesses avec protéinurie. Les premières manifestations de la maladie lupique sont apparues dans 7 cas pendant , ou juste après une grossesse. Enfin, 4 grossesses ont pu avoir lieu chez des malades ayant une néphropathie lupique en rémission complète et se sont bien déroulées, une seule s'est accompagnée d'une augmentation transitoire de la protéinurie. Deux de ces malades ont reçu de l'azathioprine pendant leur grossesse et cela sans conséquence apparente sur les enfants.

β. La littérature.

► Le risque d'avortement spontané est accru chez les malades atteints de lupus érythémateux aigu disséminé (122, 206) .

► La grossesse peut déclencher une poussée évolutive du lupus (122), en particulier si il y a une atteinte rénale (206).

Les poussées évolutives ont volontiers lieu dans la période du post-partum. Néphropathie et insuffisance rénale apparaissent d'autant plus souvent qu'il existe un lupus actif en début de grossesse (44).

► ROTHFIELD (268) autorise les grossesses si le lupus est équilibré depuis plus d'un an avec de faibles doses, - inférieures à 15 mg / jour -, de prédnisone, et il renforce cette corticothérapie pendant les derniers jours de grossesse et les six premières semaines du post-partum.

De nombreuses grossesses ont été rapportées sans poussée évolutive du lupus et sans manifestations pré-éclamptiques (44, 95, 135, 297).

ROTHFIELD (268) insiste sur le rôle néfaste des oestroprogestatifs qui doivent être écartés des méthodes anticonceptionnelles à proposer aux malades atteintes de lupus aigu.

► En conclusion, si une grossesse est désirée par une malade ayant un lupus érythémateux disséminé avec atteinte rénale, elle peut être autorisée si la maladie est contrôlée, mais la surveillance sera draconienne, la corticothérapie renforcée dans le post-partum ; un avortement thérapeutique sera effectué en cas de poussée évolutive au cours de la grossesse. Enfin, l'azathioprine paraît dénué d'effets néfastes sur le produit de conception.

III. B. Médicaments et syndrômes "lupus-like".

► Un certain nombre de drogues entraînent des tableaux cliniques comparables à celui du lupus, mais avec une atteinte rénale moins fréquente.

En général, tout rentre dans l'ordre avec l'arrêt de la thérapeutique en cause (96).

► Pour beaucoup d'auteurs il existerait un terrain "lupique" chez les sujets faisant de telles réactions. Un des malades

T a b l e a u VIII.

<u>Interruption de la corticothérapie</u>		
	11 malades	
durée moyenne cort. avant l'arrêt	3 ans 9 mois	
	aucun trait.	immuno-sup. et/ou anti-pal.
réactivation	3	1
	χ^2_{ns}	
sevrage réussi	1	6
recul moyen	4 mois	5 ans 9 mois

de notre étude a eu un syndrome de ce type avec atteinte rénale histologique après la prise de procainamide ; plusieurs autres avaient reçu quelque temps avant le déclenchement de leur lupus, de l'isoniazide sans que la relation de cause à effet soit aussi nette que pour le procainamide.

► Certaines drogues lupogènes sont susceptibles d'être utilisées chez les sujets atteints de néphropathie lupique et elles doivent être signalées.

Il s'agit surtout de l'hydralazine - Népressol* - responsable de syndromes "lupus-like". Cependant REZA (263) et DUBOIS (95) l'ont utilisé pour traiter des hypertensions lors de néphropathies lupiques, et cela sans aucune modification biologique indiquant une réactivation du processus lupique.

L'Alpha méthyl Dopa, le nitrofurantoïne (à la base d'antiseptiques urinaires), sont aussi connus pour déclencher des syndromes "lupus-like" (96, 283).

► Le mécanisme d'action de ces drogues reste mal précisé et la prudence dicte d'éviter leur usage chez les sujets atteints de néphropathie lupique. Des listes de ces produits, de plus en plus longues, sont constamment remises à jour (96, 265).

III. C. L'arrêt de la corticothérapie.

Peut-on, lorsqu'un malade est en rémission complète sur le plan rénal, interrompre totalement la corticothérapie ?

Cela a été fait chez 11 de nos malades et le résultat en est représenté sur le Tableau VIII. ci-contre. Quatre réactivations ont suivi cette interruption de la corticothérapie, réactivations plus fréquentes quand aucun autre traitement - immuno-suppresseurs et /ou antipaludéens -, n'était prescrit.

Il semble prudent de continuer une corticothérapie, même à très faibles doses de l'ordre de 5 mg tous les 2 jours, en cas de rémission complète d'une néphropathie lupique, d'autant plus

que de telles doses sont bien tolérées.

III. D. Des mesures plus générales

appliquées lors des lupus même sans atteinte rénale et lors des glomérulonéphrites chroniques, doivent être prises, bien sûr, en cas de néphropathie lupique : il s'agit par exemple de recommander d'éviter les expositions au soleil et de contre-indiquer les vaccinations, à l'exception des vaccinations antitétanique et antipolyomyélitique à virus vivant administrée per os.

IV. La thérapeutique de l'insuffisance rénale du lupus.

IV. A. L'insuffisance rénale aiguë.

Le traitement de cette manifestation rare de la néphropathie lupique associe au traitement de suppléance - la dialyse -, une corticothérapie à fortes doses, des immunodépresseurs et, pour certains, une héparinothérapie (255, 322).

IV. B. L'insuffisance rénale chronique terminale.

Depuis quelques années la dialyse chronique et la transplantation rénale ont vu leurs indications élargies à un certain nombre de maladies générales, dont le lupus érythémateux aigu disséminé (78, 144) .

► Trois de nos malades ont été pris en hémodialyse chronique : deux sont décédés, l'un de manifestations cardiaques dues à une surcharge hydrosaline et l'autre de complications infectieuses. Un malade est épuré depuis un an et demi sans trop de problèmes.

La corticothérapie doit être maintenue de manière à contrôler l'activité du lupus sur le plan général.

► Pour COPLON (78) l'hypertension artérielle est fréquente

chez ces malades dialysés et il existe chez eux une certaine diminution de l'activité du lupus - A C A N , complémentémie -.

La transplantation rénale.

Nous n'en avons pas l'expérience chez les malades atteints de néphropathie lupique.

► Un rapport du "Renal Transplant Registry" de 1974 (261) fait état de 56 transplantations pour néphropathie lupique. Les résultats en sont comparables à ceux des transplantations en général, aucune récurrence précoce n'a été mise en évidence au niveau des transplants.

► POPOWNIAC (256) fait état de 6 transplantations : il rapporte 3 décès, - 2 complications infectieuses, 1 rejet chronique -, et 3 reins fonctionnels avec un recul de 13 à 54 mois après la transplantation.

► YAKUB (321), sur trois transplantations, fait état d'une localisation du lupus, - malgré le traitement immunosuppresseur -, au niveau du transplant.

► La transplantation rénale pourrait être une bonne indication thérapeutique au cours de la néphropathie lupique, dans la mesure où la localisation du lupus au niveau du transplant est rarement rapportée dans les suites de la transplantation avec un recul de plusieurs années.

V. C o n c l u s i o n

La corticothérapie reste la principale thérapeutique des néphropathies lupiques, de fortes doses au moins égales à 1 mg/kg par jour de prédnisone semblent indiquées en cas de néphropathies actives. Les immunodépresseurs ont une action adjuvante, non retrouvée par tous les auteurs.

L'efficacité d'autres thérapeutiques, - antipaludéens - indométacine -, dans le traitement des néphrites actives reste à démontrer par un plus grand nombre d'auteurs.

La dialyse et la transplantation rénale doivent faire partie de l'arsenal thérapeutique quand l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale n'a pu être évitée.

Conclusions

La néphropathie lupique, localisation rénale d'une maladie générale, peut revêtir plusieurs aspects histologiques, en fonction probablement de l'intensité des phénomènes d'auto-immunisation et de la nature des complexes antigènes-anticorps formés.

Les taux de survie des malades, calculés de façon actuelle sur 10 ans, dépendent de la sévérité et de l'activité histologique, des lésions rénales.

Les traitements actuellement à la disposition des thérapeutes sont la cortisone et les immunosuppresseurs ; ils sont efficaces mais entraînent de nombreuses complications iatrogènes parfois mortelles.

Seules les lésions actives sont sensibles à ces traitements. Il est donc inutile, en dehors de ces cas de néphropathie active, de faire courir aux malades le risque de l'emploi de doses élevées de corticoïdes.

Une biopsie rénale apparaît, par conséquent, comme indispensable avant d'envisager la thérapeutique d'une néphropathie lupique. La présence de lésions histologiques actives doit entraîner la prescription d'une corticothérapie à des doses au moins égales à 1 mg / kg / jour de prédnisone ; la durée du traitement intensif étant dictée par les nouvelles constatations biologiques et histologiques faites chez le malade ; au contraire l'absence de lésions actives doit amener le thérapeute à se contenter de doses moins importantes, suffisantes pour contrôler la plupart des signes extra-rénaux à l'exception des manifestations aiguës neurologiques et péricardiques, bien sûr.

La biopsie rénale doit-elle être faite systématiquement chez tous les malades atteints de lupus aigu ? Il nous semble que la fréquence et la précocité de la protéinurie dans les formes actives permet d'attendre ce signe avant d'envisager l'examen histologique.

CONCLUSIONS

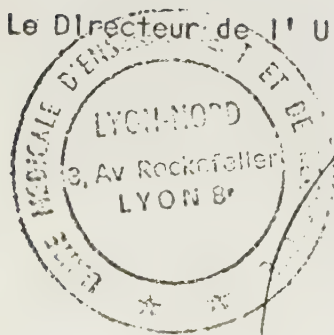
L'analyse rétrospective de 73 dossiers de malades atteints de lupus érythémateux aigu disséminé avec atteinte rénale clinique et anatomique permet d'affirmer le caractère indispensable de l'examen histologique du rein de ces malades :

- D'une part l'aspect évolutif de la néphropathie lupique est assez étroitement lié aux données anatomopathologiques et en particulier à l'appréciation de l'activité du lupus au niveau rénal,
- D'autre part si une corticothérapie importante est justifiée pour les formes à haute activité, elle paraît inutile et dangereuse pour les autres formes de néphropathies.

En effet dans ces formes peu actives une forte posologie fait courir un risque iatrogène vital plus important aux malades sans modifier de manière significative l'aspect évolutif.

Le Président de la Thèse

Le Directeur de l'U. E. R. LYON-NORD



[Signature]
VU et PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 20/5/76 2 11. 1976
Le Premier Vice Président de l'Université
CLAUDE BERNARD
Professeur D. GERMAIN

B i b l i o g r a p h i e

1. ACKERMAN G.L.
Alternate-day steroid therapy in lupus nephritis.
Ann.Int.Med., 72, 511-519, 1970
2. ADAMS D.A., GORDON A., MAXWELL M.H.
Azathioprine treatment of immunological renal disease.
JAMA, 199, 459-463, 1967
3. ADLER M.K., BAUMGARTEN A., HECHT B., SIEGEL N.J.
Prognostic significance of DNA-binding capacity patterns in patients with lupus nephritis.
Ann.Rheum.Dis., 34, 444-450, 1975
4. AGNELLO V., KOFFLER D., EISENBERG J.W., WINCHESTER R.J., KUNKEL H.G.
C1q precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types.
J.Exper.Med., 134, 228 s- 241s, 1971
5. AGNELLO V., KOFFLER D., KUNKEL H.G.
Immune complex systems in the nephritis of systemic lupus erythematosus.
Kidney Int., 3, 90-99, 1973
6. AGNELLO V., WINCHESTER R.J., KUNKEL H.G.
Precipitin reactions of the C1q component of Complement with aggregated γ -globulin and immune complexes in gel diffusion.
Immunology, 19, 909-919, 1970
7. AHMADIAN Y.S., GIVEN G.Z., MENDOZA S.A.
Normal urine and positive immunofluorescence reaction in lupus nephritis.
Amer.J.Dis.Child., 123, 121-125, 1972
8. ALARCON-SEGOVIA D., FISHBEIN E.
Immunochemical characterization of the anti-RNA antibodies found in scleroderma and systemic lupus erythematosus. I. Differences in reactivity with poly (U) and poly (A) - poly (U) .
J.Immunol., 115, 28-31, 1975
9. ALARCON-SEGOVIA D., FISHBEIN E.
Patterns of antinuclear antibodies and lupus activating drugs.
J.Rheum., 2, 167-171, 1975

.../..

10. ALARCON-SEGOVIA D., FISHBEIN E., ESTRADA-PARRA S.
The heterogeneity of anti-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus and other diseases.
J.Rheum., 2, 172-177, 1975
11. ANDRES G.A., ACCINNI L., BEISER S.M., CHRISTIAN C.L.,
CINOTTI G.A., ERLANGER B.F., HSU K.C., SEEGAL B.C.
Localization of Fluorescein-labelled antinucleoside antibodies in glomeruli of patients with active systemic lupus erythematosus and nephritis.
J.Clin.invest., 49, 2106-2118, 1970(a)
12. ANTOINE B., DORRINGTONWARD P.
Deux aspects particuliers de la protéinurie au cours de la maladie lupique : l'histurie et la fibrinurie.
Ann.Med.Int., 120, 597-603, 1969
13. APTEKAR R.G., ATKINSON J.P., DECKER J.L., WOLFF S.M., CHU E.W.
Bladder toxicity with chronic oral cyclophosphamide therapy in non malignant disease.
Arthritis Rheum., 16, 461-467, 1973
14. APTEKAR R.G., STEINBERG A.D., DECKER J.L.
Complication of cytotoxic agents in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. (Abstract).
Arthritis Rheum., 16, 533, 1973
15. ARANA R., SELIGMANN M.
Antibodies to native and denatured deoxyribonucleic acid in systemic lupus erythematosus.
J.Clin.Invest., 46, 1867-1882, 1967
16. ARISZ L., BRENTJENS J.R.H., VAN DER HEM G.K., MANDEM E.
Clinical value of serum β 1A and β 1E - globulin levels in adult patients with renal disease.
Acta Med.Scand., 192, 255-261, 1972
17. ARROYAVE C.M., WILSON M.R., TAN E.M.
Serum factors activating the alternative Complement pathway in auto-immune disease : description of two different factors from patients with systemic lupus erythematosus.
J.Immunol., 116, 821-826, 1976
18. ATKINSON J.P., FRANK M.M.
Effect of cortisone therapy on serum Complement components.
J.Immunol., 111, 1061-1066, 1973
19. Bach J.F.
The mode of action of immunosuppressive agents.
North Holland Publishing Co, Amsterdam/Oxford, 1975

20. BACH J.F., BACH M.A.
Les facteurs étiologiques du lupus érythémateux disséminé.
Rev.Prat., 26, 981-986, 1976
21. BACH J.F., BRUNEAU C.
Les complexes immuns dans le lupus érythémateux aigu disséminé.
Rev.Prat., 26, 991-994, 1976
22. BACH J.F., DARDENNE M., CLOT J.
Evaluation of serum thymic hormone and of circulating T cells in rheumatoid arthritis and in systemic lupus erythematosus. Immunological aspects of rheumatoid arthritis.
Rheumatology, (S.Karger,Ed.,Basel), 6, 242, 1975
23. BACH J.F., DARDENNE M., SALOMON J.C.
Studies on thymus products.
IV. Absence of serum "thymic activity" in adult NZB and (NZB/NZW) F1 mice.
Clin.Exp.Immunol., 14, 247-256, 1973
24. BACH J.F., DUVAL D., DARDENNE M., SALOMON J.C., TURSZ T., FOURNIER C.
The effects of steroids on T cells.
Transpl.Proc., 7, 25-30, 1975
25. BAEHR G.
Renal complications of endocarditis.
Tr.A.Am.Physicians, 46, 87, 1931
26. BALDWIN D.S., LOWENSTEIN J., ROTHFIELD N.F., GALLO G., Mc CLUSKEY R.T.
The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis.
Ann.Intern.Med., 73, 929-942, 1970
27. BALDWIN D.S., Mc CLUSKEY R.T.
Renal involvement in systemic lupus erythematosus, peri-arteritis nodosa, scleroderma and cryoglobulinemia.
In : E.L.BECKER : "Structural basis of renal disease",
New York, Harper & Row, publish., 428-461, 1968
28. BARDANA E., BENNET W.M., PIROFSKY B.
Renal abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus with and without overt nephritis.(Abstract).
Clin.Res., 22, 589 a, 1974

29. BARDANA E.J., HARBECK R.J., HOFFMAN A.A., PIROFSKY B., CARR R.I.
The prognostic and therapeutic implications of DNA - anti -
DNA immune complexes in systemic lupus erythematosus.
Amer.J.Med., 59, 515-522, 1975
30. BARDANA E.J., PORTER G.A., PIROFSKY B., GOURLEY R.T.,
BAYRAKCI C.
Azathioprine in steroid-insensitive nephropathy.
Amer.J.Med., 49, 789-800, 1970
31. BARIETY J., DRUET J.Ph., LAGRUE G., SAMARCQ P., MILLIEZ P.
Les glomérulonéphrites "extra-membraneuses". Etude morpho-
logique en microscopie optique, électronique et immunofluo-
rescence.
Path.Biol., 18, 5, 1970
32. BARIETY J., MILLIEZ P.
Inclusions d'aspect "viral" dans le rein de lupus érythéma-
teux disséminés.
J.Urol.Néphrol., 76, 1060-1062, 1970
33. BARIETY J., RICHER M.D., APPAY M.D., GROSSETTE J., CALLARD P.
Repartition of intraendothelial microtubular "virus-like"
particles according to types of nephropathy. An electron
microscopic study on 376 human renal bopsies.
Proc. Vth Intern.Congr.of Nephrol., Mexico, 1972
S.Karger Edit., Basel, 179-180, 1974
34. BEIGHLIE D.J., TEPLITZ R.L.
Repair of UV damaged DNA in systemic lupus erythematosus.
J.Rheum., 2, 149-160, 1975
35. BERGER J., YANEVA H.
Les composants précoces du Complément dans les dépôts glomé-
rulaires.
Minerva Nefrol., 20, 177-180, 1973
36. BERGER J., YANEVA H., ANTOINE B.
Etude immuno-histochimique des lésions glomérulaires.
J.Urol.Néphrol., 75, 269-281, 1969
37. BERGER J., YANEVA H., HINGLAIS N.
Immunofluorescence des glomérulonéphrites.
In : "Actual.Néphrol.Hôp.Necker", 17, 1971
Flammarion Edit., Paris
38. BERNHARD G.C.
Evaluation of Azathioprine for the treatment of lupus
nephritis.
(Abstract)
Ann.Intern.Med., 72, 802, 1970

39. BERTHOUX F.C., OLIVIER J.A., FREYRIA A.M., COLON S.,
ZECH P.Y., TRAEGER J.
Etude des systèmes Complément et Properdine dans
le lupus érythémateux disséminé (LED) avec atteinte
rénale. Valeur diagnostique et pronostique.
Lyon Méd., 235, 31-37, 1976
40. BEYVIN A.J., MONIER J.C., THIVOLET J.
Induction d'une immunisation antinucléaire et de dépôts
d'immunoglobulines au niveau de la jonction dermo-épider-
mique par les rayons ultra-violetts chez les souris SWAN.
Lyon Méd., 229, 1123-1127, 1973
41. BEYVIN A.J., THIVOLET J., SCHMITT D.
Immunologie et immunopathologie du lupus érythémateux aigu
disséminé.
Lyon Méd., 229, 547-557, 1973
42. BIANCHI F.B., RIZETTO M., PENFOLD P., SWANA G.T., DONIACH D.
Ultrastructural localization and characterization of a ribos-
-omal antibody detected by immunofluorescence in systemic
lupus erythematosus.
Clin.Exp.Immunol., 17, 629-636, 1974
43. BLOCK S.R., CHRISTIAN C.L.
The pathogenesis of systemic lupus erythematosus.
Amer.J.Med., 59, 453-456, 1975
44. BOELAERT J., MOREL-MAROGER L., MERY J.Ph.
L'insuffisance rénale du lupus érythémateux disséminé.
In : "Actual.Néphrol.Hôp.Necker", 241-282, 1974
Flammarion Edit., Paris
45. BOND R.E., DONADIO J.V., HOLLEY K.E., WALTER-BOWIE E.J.
Fibrinolytic split products. A clinicopathological correl-
-ative study in adults with lupus glomerulonephritis and
various renal diseases.
Arch.Intern.Med., 132, 182-187, 1973
46. BOREL Y., LEWIS R.M., STOLLAR B.D.
Prevention of murine lupus nephritis by carrier-dependent
induction of immunologic tolerance to denatured DNA.
Science, 182, 76-78, 1973
47. BRENTJENS J.R., O'CONNEL D.W., PAWLOWSKI I.B., ANDRES G.A.
Extra-glomerular lesions associated with deposition of circ-
-ulating antigen-antibody complexes in kidney of rabbits with
chronic serum sickness.
Clin.Immunol.Immunopathol., 3, 112-126, 1974

48. BRENTJENS J.R., SEPULVEDA M., BALIAH T., BENTZEL C.,
ERLANGER B.F., ELWOOD C., MONTES M., HSU K.C., ANDRES G.A.
Interstitial immune complex nephritis in patients with
systemic lupus erythematosus.
Kidney Int., 7, 342-351, 1975
49. BRIDI G.S., FRAYHA R.A.
Lupus glomerulitis and renal vein thrombosis.
Brit.Med., 1, 750, 1976
50. BURNHAM T.K.
Immunofluorescent test for lupus erythematosus : relation
to renal disease.
JAMA, 223, 798-799, 1973
51. BUTLER W.T.
Corticosteroid and immunoglobulin synthesis.
Transplant.Proc., 7, 49-53, 1975
52. CADE R., SPOONER G., SCHLEIN E., PICKERING M., DE QUESADA A.,
HOLCOMB A., JUNCOS L., RICHARD G., SHIRES D., LEVIN D.,
HACKETT R., FREE J., HUNT R., FREGLY M.
Comparison of Azathioprine, prednisone and heparin, alone
or combined, in treating lupus nephritis.
Nephron, 10, 37-56, 1973
53. CAMERON J.S., BOULTON-JONES M.
Lupus nephritis : long term follow-up.
In : "Glomerulonephritis" , KINCAID-SMITH P., MATHEW T.H.,
BECKER E.L., Edit.
John Wiley and Sons, publishers, N.Y., 1, 1187-1191, 1973
54. CAMERON J.S., BOULTON-JONES M., ROBINSON R., OGG C.
Treatment of lupus nephritis with cyclophosphamide.
Lancet, 2, 846-849, 1970
55. CAPERTON E.M., BEAN S.F., DICK F.R.
Immunofluorescent skin test in systemic lupus erythematosus.
Lack of relationship with renal disease.
JAMA, 222, 935-937, 1972
56. CARR R.I., HARBECK R.J., HOFFMAN A.A., PIROFSKY B.,
BARDANA E.J.
Clinical studies on the significance of DNA -anti DNA
complexes in the systemic circulation and cerebrospinal
fluid of patients with systemic lupus erythematosus.
J.Rheum., 2, 184-193, 1975

57. CARR R.I., HOFFMAN A.A., HARBECK R.J.
Comparison of DNA binding in normal population, general hospital laboratory personnel and personnel from laboratory studying SLE.
J.Rheum., 2, 178-183, 1975
58. Case records of the Massachusetts General Hospital.
Case 2.
New Engl.J.Med., 294, 100-105, 1976
59. CASEY T.P.
Immunosuppression by cyclophosphamide in NZB/NZW mice with lupus nephritis.
Blood, 32, 436-444, 1968
60. CASEY T.P.
Systemic lupus erythematosus in NZB/NZW hybrid mice treated with the corticosteroid drug, bêtamethazone.
J.Lab.Clin.Med., 71, 390-399, 1968
61. CASEY T.P.
Azathioprine administration to NZB/NZW hybrid mice with lupus nephritis : beneficial effect complicated by development of malignant lymphomas.
N.Z.Med.J., 79, 290-295, 1973
62. CHEATUM D.E., HURD E.R., STRUNK S.W., ZIFF M.
Renal histology and clinical course of systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum., 16, 670-676, 1973
63. CHRISTIAN C.L., HATFIELD W.B., CHASE P.H.
Systemic lupus erythematosus, cryoprecipitation of sera.
J.Clin.Invest., 42, 823-829, 1963
64. CHRISTIANSEN E., ULLMAN S., HARLBERG P.
DNA antibodies in sera from patients with systemic lupus erythematosus.
Acta Derm.Vener., 55, 195-198, 1975
65. CHURG J., GRISHMAN E.
Ultrastructure of immune deposits in renal glomeruli.
Ann.Intern.Med., 76, 479-486, 1972
66. CLARK R.A., KIMBALL H.R., DECKER J.L.
Neutrophil chemotaxis in systemic lupus erythematosus.
Ann.Rheum.Dis., 33, 167-172, 1974

67. CLARK W.F., LEWIS M.L., CAMERON J.S., PARSONS V.
Intrarenal platelet consumption in the diffuse proliferative
nephritis of systemic lupus erythematosus.
Clin.Sc.Mol.Med., 49, 247-252, 1975
68. COCHRANE C.G., HAWKINS D.
Studies on circulating immune complexes.
III. Factors governing the ability of circulating complexes
to localize in blood vessels.
J.Exper.Med., 127, 137-154, 1968
69. COCHRANE C.G., KOFFLER D.
Immune complex disease in experimental animals and Man.
Adv.Immunol., 16, 185-264, 1973
70. COHEN S.A., HUGHES G.R.V., NOEL G.L., CHRISTIAN C.L.
Character of anti-DNA antibodies in systemic lupus erythem-
atosus.
Clin.Exper.Immunol., 8, 551-561, 1971
71. COMERFORD F.R., COHEN A.S.
The nephropathy of systemic lupus erythematosus, an assessm-
-ent by clinical light, and electron microscopic criteria.
Medicine, 46, 425-473, 1967
72. COMERFORD F.R., COHEN A.S., DESAI R.G.
The evolution of the glomerular lesion in NZB mice.
A light and electron microscopic study.
Lab.Invest., 19, 643-651, 1968
73. CONGER J., FARREL T., DOUGLAS S.
Lupus nephritis complicated by fatal disseminated coccidio-
-idomycosis.
Calif.Med., 118, 60-65, 1973
74. CONTE J., BLANC M., MIGNON-CONTE M., ORFILA C., ABBAL M.
Cryoglobulinemia in human glomerulonephritis : diagnosis,
prognosis and significance.
(Abstract).
Kidney Int., 6, 13A, 1974
75. CONTE J., MIGNON-CONTE M., FOURNIE G.J.
La néphropathie lupique. Traitement par l'association
indométacine - hydroxychloroquine et comparaison avec
les corticoïdes.
Nouv.Presse Méd., 4, 91-95, 1975

76. CONTE J., MIGNON-CONTE M., SUC J.M.
Les médications antithrombotiques dans le traitement
des glomérulonéphrites.
Concours Méd., 95, 7491-7523, 1973
77. CONTE J., MIGNON-CONTE M., SUC J.M.
Réflexions critiques sur le traitement de la néphropathie
lupique. Etude comparée de l'action des corticoïdes, de
l'association indométacine-antipaludéen de synthèse, et
de l'héparine.
J.Urol.Néphrol., 79, 333-350, 1973
78. COPLON N., SIEGEL R., FRIES J.
Hemodialysis in end-stage lupus nephritis.
Trans.Amer.Soc.Artif.Intern.Org., 19, 302-308, 1973
79. CRUCHAUD A., CHENAIS F., FOURNIE G.J., HUMAIR L., LAMBERT P.H.
MULLI J.C., CHATELANAT F.
Immune complex deposits in systemic lupus erythematosus
kidney without histological or fonctionnal alterations.
Europ.J.Clin.Invest., 5, 297-309, 1975
80. DAVIS J.S., BOLLET A.J.
Complement levels, rheumatoid factor, and renal disease,
in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum., 9, 499-500, 1966
81. DAVIS P., ATKINS B., JOSSE R.G., HUGHES G.R.V.
Criteria for classification of systemic lupus erythematosus.
Brit.Med.J., 3, 88-89, 1973
82. DECKER J.L.
On survivorship in the nephritis of systemic lupus erythem-
-atosus.
Arthritis Rheum., 18, 497-500, 1975
83. DECKER J.L., KLIPPEL J.H., PLOTZ P.H., STEINBERG A.D.
Cyclophosphamide or Azathioprine in lupus glomerulonephritis,
a controlled trial : results at 28 months.
Ann.Intern.Med., 83, 606-615, 1975
84. DECKER J.L., STEINBERG A.D., GERSHWIN M.E., SEAMAN W.E.
KLIPPEL J.H., PLOTZ P.H., PAGET S.A.
Systemic lupus erythematosus.
Ann.Intern.Med., 82, 391-404, 1975
85. DEHORATIUS R.J., PILLARISSETTY R., MESSNER R.P., TALAL N.
Antinucleic acid antibodies in systemic lupus erythematosus
patients and their families.
J.Clin.Invest., 56, 1149-1154, 1975

86. DILLARD M.G., DUJOVNE I., POLLAK V.E., PIRANI C.L.
The effect of treatment with prednisone and nitrogen mustard
on the renal lesions and life span of patients with lupus
glomerulonephritis.
Nephron, 10, 273-291, 1973
87. DILLARD M.G., TILLMAN R.L., SAMPSON C.C.
Lupus nephritis. Correlations between the clinical course
and presence of electron dense deposits.
Lab.Invest., 32, 261-269, 1975
88. DIXON F.J.
The pathogenesis of glomerulonephritis.
Amer.J.Med., 44, 493-498, 1968
89. DIXON F.J., OLDSTONE M.B.A., TONIETTI G.
Virus-induced immune complex - type glomerulonephritis.
Transplant.Proc., 1, 945-948, 1969
90. DIXON F.J., OLDSTONE M.B.A., TONIETTI G.
Pathogenesis of immune complex glomerulonephritis of New
Zealand mice.
J.Exper.Med., 134, 65 s - 71 s, 1971
91. DONADIO J.V., jr., HOLLEY K.E., WAGONER R.D., FERGUSON R.H.
Mc DUFFIE F.C.
Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined
prednisone and azathioprine.
Ann.Intern.Med., 77, 829-835, 1972
92. DONADIO J.V., HOLLEY K.E., WAGONER R.D., FERGUSON R.H.
Mc DUFFIE F.C.
Further observations on the treatment of lupus nephritis
with prednisone and combined prednisone and azathioprine.
Arthritis Rheum., 17, 573-581, 1974
93. DORMONT J., SOBEL A., GALANAUD P., BOELAERT J., MERY J.Ph.
RICHEL G.
Exploration de l'immunité cellulaire au cours du lupus
érythémateux disséminé.
J.Urol.Néphrol., 78, 980-987, 1972
94. DRINKARD J.P., STANLEY T.M., DORNFELD L., AUSTIN R.C.,
BARNETT E.V., PEARSON C.M., VERNIER R.L., ADAMS D.A.,
LATTA H., GONICK H.C.
Azathioprine and prednisone in the treatment of adults
with lupus nephritis.
Medicine, 49, 411-432, 1970

95. DUBOIS E.L.
The clinical picture of systemic lupus erythematosus.
In : "Lupus erythematosus" DUBOIS E.L. editor, Los Angeles
2nd edition, 232-437, 1974
96. DUBOIS E.L.
Serologic abnormalities in spontaneous and drug-induced
systemic lupus erythematosus.
J.Rheum., 2, 204-214, 1975
97. DUBOIS E.L., FALMANN E., WONKA R.A.
Chlorpromazine induced lupus erythematosus.
JAMA, 221, 595-598, 1972
98. DUBOIS E.L., TUFFANELLI D.L.
Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus.
Computer analysis of 520 cases.
JAMA, 190, 104-111, 1964
99. DUBOIS E.L., WIERZCHOWIECKI M., COX M.B., WEINER J.M.
Duration and death in systemic lupus erythematosus.
JAMA, 227, 1399-1402, 1974
100. DUCRET F.
Les glomérulonéphrites mésangioprolifératives idiopathiques
de l'adulte. Etude clinique, sérologique, histologique et
évolutive de 62 cas.
Thèse de Doctorat en Médecine, Lyon, 1975
101. DUCROT H., TSOMI C., JUNGERS P., De MONTERA F., HINGLAIS N.,
GIROMINI M.
Etude anatomoclinique des glomérulonéphrites extra-membraneu-
ses.
In : "Actual.Néphrol.Hôp.Necker", 115-140, 1969
Flammarion Edit., Paris
102. DUJOVNE I., POLLAK V.E., PIRANI C.L., DILLARD M.G.
The distribution and character of glomerular deposits in
systemic lupus erythematosus.
Kidney Int., 2, 33-50, 1972
103. Editorial :
Cytotoxic drugs and lupus nephritis.
Brit.Med.J., 4, 6, 1973
104. Editorial :
Azathioprine in systemic lupus erythematosus.
Lancet, 1, 704-705, 1973

105. ERLICH G.E.
Systemic lupus erythematosus.
JAMA, 232, 1361-1363, 1975
106. EPSTEIN W.V.
Immunologic events preceding clinical exacerbation of systemic
lupus erythematosus.
Amer.J.Med., 54, 631-636, 1973
107. EPSTEIN W.V.
Laboratory correlations in rheumatology.
In : "Laboratory diagnosis of immunologic disorders"
 VYAS G.N., STITES D.P., BRECHER G., editors,
 Grune and Straton, publish., 156-161, 1975
108. EPSTEIN W.V., GRAUSZ H.
Favorable outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis
of systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum., 17, 129-142, 1974
109. ESTES D., CHRISTIAN C.L.
The natural history of systemic lupus erythematosus by
prospective analysis.
Medicine, 50, 85-95, 1971
110. EYRICH R., BORULF B.
Systemic lupus erythematosus.
Acta Med.Scand., 196, 527-535, 1974
111. FENG P.H., JAYARATNAM F.J., TOCK E.P.C., SEAH C.S.
Cyclophosphamide in treatment of systemic lupus erythematosus :
7 -years experience.
Brit.Med.J., 2, 450-452, 1973
112. FONCK-CUSSAC Y., AUBLET-CUVELIER J.L., FONCK J.
Inclusions virales et lupus érythémateux. Etude ultra-structu-
rale.
Ann.Anat.Pathol., 17, 461-468, 1972
113. FOURNIE G.J., MIGNON-CONTE M.A., CONTE J.J.
Rein lupique.
Encycl.Méd.Chir., Paris, Rein, 18066 T-10, 6-1975
114. FRANKLIN W.A., JENNINGS R.B., EARLE D.P.
Membranous glomerulonephritis, long term serial observations
on clinical course and morphology.
Kidney Int., 4, 36-56, 1973

115. FRESCO R.
Tubular (myxovirus-like) structures in glomerular deposits
from a case of lupus nephritis. (Abstract).
Fed.Proc., 27, 246, 1968
116. FRIES D., TRAEGER J., ZECH P., BRUNAT N., BOULETREAU P.
Les manifestations rénales du lupus érythémateux disséminé.
Evolution et traitement.
In : "Actual.Nephrol.Hôp.Necker", 359-410, 1967
Flammarion Edit., Paris
117. FRIES J.F., POWERS R., KEMPSON R.L.
Late-stage lupus nephropathy.
J.Rheum., 1, 166-175, 1974
118. FRIES J.F., SHARP G.C., Mc DEVITT H.O., HOLMAN H.R.
A controlled trial of cyclophosphamide therapy in connective
tissue disease.
Arthritis Rheum., 13, 316-317, 1970
119. FRIES J.F., SHARP G.C., Mc DEVITT H.O., HOLMAN H.R.
Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus
and polymyositis.
Arthritis Rheum., 16, 154-162, 1973
120. FRIES J.F., WEYL S., HOLMAN H.R.
Estimating prognosis in systemic lupus erythematosus.
Amer.J.Med., 57, 561-565, 1974
121. GARANCIS J.C., KOMOROWSKI R.A., BERNHARD G.C., STRAUMFJORD J.V.
Significance of cytoplasmic microtubules in lupus nephritis.
Ann.J.Pathol., 64, 1-12, 1971
122. GARSENSTEIN M., POLLAK V.E., KARK R.M.
Systemic lupus erythematosus and pregnancy.
New Engl.J.Med., 267, 165-169, 1962
123. GARY N.E., MAHER J.F., SCHREINER G.E.
Lupus nephritis. Renal function after prolonged survival.
New Engl.J.Med., 276, 73-78, 1967
124. GEIGER H., GOOD R.A., DAY N.K.
A study of Complement components C3, C5, C6, C7, C8, C9,
in chronic membranoproliferative glomerulonephritis, systemic
lupus erythematosus, post-streptococcal nephritis, idiopathic
nephrotic syndrome and anaphylactoid purpura.
Zeits.Kinderhei., 119, 269, 1975

125. GELFAND M.C., STEINBERG A.D.
Therapeutic studies in NZB/W mice.
II. Relative efficacy of azathioprine, cyclophosphamide
and methylprednisolone.
Arthritis Rheum., 15, 247-252, 1972
126. GELFAND M.C., STEINBERG A.D., NAGLE R., KNEPSHIELD J.H.
Therapeutic studies in NZB/W mice.
I. Synergy of azathioprine, cyclophosphamide and methyl-
prednisolone in combination.
Arthritis Rheum., 15, 239-246, 1972
127. GERMUTH F.G.,jr., RODRIGUEZ E.
Immunopathology of the renal glomerulus.
Little, Brown and Co Editors, 113-145, 1973
128. GERMUTH F.G.,jr., SENTERFIT L.B., DREESMAN G.R.
Immune complex disease.
V. The nature of the circulating complexes associated with
glomerular alterations in the chronic BSA-rabbit system.
John Hopkins' Med.J., 130, 344-357, 1972
129. GERMUTH F.G.,jr., VALDES A.J., SENTERFIT L.B., POLLACK A.D.
A unique influence of cortisone on the transit of specific
macromolecules across vascular walls in human complex disease.
Bull. John Hopkins' Hosp., 122, 137-153, 1968
130. GERSHWIN M.E., STEINBERG A.D.
Qualitative characteristics of anti-DNA antibodies in lupus
nephritis.
Arthritis Rheum., 17, 947-954, 1974
131. GEWURZ H.R., PICKERING R.J., MERGENHAGEN S.E., GOOD R.A.
The Complement profile in acute glomerulonephritis, systemic
lupus erythematosus and hypocomplementemic chronic glomerulo-
nephritis.
Int. Arch. Allergy Applied Immunol., 34, 556-570, 1968
132. GIBSON T.P., DIBONA G.F.
Use of the American Rheumatism Association's preliminary crit-
eria for the classification of systemic lupus erythematosus.
Ann. Intern. Med., 77, 754-756, 1972
133. GILLIAM J.N.
The significance of cutaneous immunoglobulin deposits in lupus
erythematosus and NZB/NZW F1 hybrid mice.
J. Invest. Derm., 65, 154-161, 1975

134. GILLIAM J.N., CHEATUM D.E., HURD E.R., STASTNY P., ZIFF M.
Immunoglobulin in clinically uninvolved skin, in systemic
lupus erythematosus. Association with renal disease.
J.Clin.invest., 53, 1434-1440, 1974
135. GILLIBRAND P.N.
Systemic lupus erythematosus in pregnancy treated with
azathioprine.
Proc.Royal Soc.Med., 59, 834, 1966
136. GINZLER E.M., KAPLAN D.
Adrenocorticosteroids in lupus nephritis.
Transplant.Proc., 7, 109-112, 1975
137. GINZLER E.M., NICASTRI A.D., CHEN C.K., FRIEDMAN E.A.,
DIAMOND H.S., KAPLAN D.
Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis.
New Engl.J.Med., 291, 693-696, 1974
138. GINZLER E.M., SHARON E., DIAMOND H.S., KAPLAN D.
Long term maintenance therapy with azathioprine in systemic
lupus erythematosus.
Arthritis Rheum., 18, 27-34, 1975
139. GODEAU P., AUBERT M., IMBERT J.C., HERREMAN G.
LED et taux d'isoniazide actif. Etude de 47 observations.
Ann.Med.Int., 3, 181-186, 1973
140. GODEAU P., HERREMAN G., WECHSLER B., AMIEL J.L.
Etude électrophorétique des lymphocytes chez les malades
atteints de lupus érythémateux aigu disséminé.
Nouv.Presse Méd., 4, 2406-2407, 1975
141. GODSTEIN I.M.
Effect of steroids on lysosomes.
Transplant.Proc., 7, 21-24, 1975
142. GORDON B.L., KEENAN J.P.
The treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) with
the T-cell immunostimulant drug Levamisole : a case report.
Ann.Allergy, 35, 343-355, 1975
143. GOTOFF S.P., ISAACS E.W., MUEHRCKE R.C., SMITH R.D.
Serum β 1 A-globulin in glomerulonephritis and systemic
lupus erythematosus.
Ann.Inter.Med., 71, 327-333, 1969

144. GRAL T., SCHROTH P., ROSEN V., SELLERS A., MAXWELL M.H.
Is chronic hemodialysis and renal transplantation indicated
in the treatment of terminal lupus nephritis ? (Abstract).
Proc.Amer.Soc.Nephrol., 4, 31, 1970
145. GRISHMAN E., PORUSH J.G., LEE S.L., CHURG J.
Renal biopsies in lupus nephritis. Correlation of electron
microscopic findings with clinical course.
Nephron, 10, 25-36, 1973
146. GRISHMAN E., PORUSH J.G., ROSEN S.M., CHURG J.
Lupus nephritis with organized deposits in the kidneys.
Lab.Invest., 16, 717-725, 1967
147. GYORKEY F., SINKOVICS J.G., MIN K.W., GYORKEY P.
A morphologic study on the occurrence and distribution of
structures resembling viral nucleocapsid in collagen diseases.
Amer.J.Med., 53, 148-158, 1972
148. HADIDI T.
Cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus.
Ann.Rheum.Dis., 29, 673-676, 1970
149. HADLER N.M., GILL J.R., jr., GARDNER J.D.
Impaired renal tubular secretion of potassium, elevated sweat
sodium chloride concentration, and plasma inhibition of
erythrocyte sodium outflux, as complications of systemic
lupus erythematosus.
Arthritis Rheum., 15, 515-523, 1972.
150. HAGGE W.W., BURKE E.C., STICKLER G.B.
Treatment of systemic lupus erythematosus complicated by
nephritis in children.
Pediatrics, 40, 822-833, 1967
151. HAHN B.H., BAGBY M.K., HAMILTON T.R., OSTERLAND C.K.
Comparison of therapeutic and immunosuppressive effects of
azathioprine, prednisolone and combined therapy in NZB/NZW
mice.
Arthritis Rheum., 16, 163-170, 1973
152. HAHN B.H., BAGBY M.K., OSTERLAND C.K.
Abnormality of delayed hypersensitivity in systemic lupus
erythematosus.
Amer.J.Med., 55, 25-31, 1973
153. HAHN B.H., KANTOR O.S., OSTERLAND C.K.
Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone
in the treatment of systemic lupus erythematosus.
Ann.Intern.Med., 83, 597-605, 1975

154. HAHN B.H., KNOTTS L., MARYN G., HAMILTON T.R.
Influence of cyclophosphamide and other immunosuppressive drugs on immune disorders and neoplasia in NZB/NZW mice.
Arthritis Rheum., 18, 145-152, 1975
155. HAMILTON C.R., TUMULTY P.A.
Thrombosis of renal veins and inferior vena cava complicating lupus nephritis.
JAMA, 206, 2315-2317, 1968
156. HANAUER L.B., CHRISTIAN C.L.
Studies of cryoproteins in systemic lupus erythematosus.
J.Clin.Invest., 46, 400-408, 1967
157. HARBECK R.J., BARDANA E.J., KOHLER P.F., CARR R.I.
DNA-anti DNA complexes : their detection in systemic lupus erythematosus sera.
J.Clin.Invest., 52, 789-795, 1973
158. HARBECK R.J., HOFFMAN A.A., CARR R.I.
Studies on the nature of circulating DNA in systemic lupus erythematosus.
J.Rheum., 2, 194-203, 1975
159. HARISDANGKUL V., Mc DOUGAL J.S., KNAPP M., CHRISTIAN C.L.
Naturally occurring low molecular weight IgM in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and macroglobulinemia.
I. Purification and immunologic studies.
J.Immunol., 115, 216-222, 1975
160. HAUPTMANN G., GROSSHANS E., HEID E.
Lupus érythémateux disséminé et déficits héréditaires en Complément. A propos d'un cas par déficit complet en C4.
Ann.Derm.Syph., 101, 479-496, 1974
161. HAYSLETT J.P., KASHGARIAN M., COOK C.D., SPARGO B.H.
The effect of azathioprine on lupus glomerulonephritis.
Medicine, 51, 393-412, 1972
162. HECHT B., SIEGEL N., ADLER M., KASHGARIAN M., HAYSLETT J.P.
Prognostic indices in lupus nephritis.
Medicine, 55, 163-181, 1976
163. HEPTINSTALL R.H.
Pathology of the kidney.
2nd edition, 639, 1974, Little, Brown and Co, Boston.

164. HERDMAN R.C., MICHAEL A.F., GOOD R.A.
Immunosuppressive and anticoagulant therapy of renal disease.
Proc. IVth Int.Congr.Nephrol., Stockholm 1969,
S. Karger Editor, Basel, 3, 62-71, 1970
165. HEYMANN W., GRUPE W.E.
Increase in proteinuria due to steroid medication in chronic
renal disease.
J.Pediat., 74, 356-363, 1969
166. HOROWITZ R.E., DUBOIS E.L., WEINER J., STRAIN L.
Cyclophosphamide treatment of Mouse systemic lupus erythemato-
sus.
Lab.Invest., 21, 199-206, 1969
167. HORWITZ D.A., COUSAR J.B.
A relationship between impaired cellular immunity, humoral
suppression of lymphocyte function and severity of systemic
lupus erythematosus.
Amer.J.Med., 58, 829-836, 1975
168. HUGHES G.R.V.
Significance of anti-DNA antibodies in systemic lupus
erythematosus.
Lancet, 2, 861-863, 1971
169. HUGHES G.R.V., COHEN S.A., CHRISTIAN C.L.
Anti-DNA activity in systemic lupus erythematosus.
Ann.Rheum.Dis., 30, 259-264, 1971
170. HUNSICKER L.G.
Abnormalities of the Complement system in acquired renal
disease.
Transplant.Proc., 6, 77-82, 1974
171. HUNSICKER L.G., RUDDY S., CARPENTER C.B., SCHUR P.H.
MERRIL J.P., MULLER-EBERHARD H.J., AUSTEN K.F.
Metabolism of third Complement component (C3) in nephritis.
New Engl.J.Med., 287, 835-840, 1972
172. HURD E.R., GIULIANO V.J.
The effect of cyclophosphamide on B and T lymphocytes in
patients with connective tissue diseases.
Arthritis Rheum., 18, 67-75, 1975
173. INAMI Y.H., NAKAMURA R.M., TAN E.M.
Microhaemagglutination test for the detection of nucleoprotein
antibody in systemic lupus erythematosus.
Amer.J.Clin.Pathol., 64, 65-74, 1975

174. JASIN H.E., ZIFF M.
Immunoglobulin synthesis by peripheral blood cells
in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum., 18, 219-228, 1975
175. JENKINS P., ZIMMERMAN S., SHELP W., BURKHOLDER P.,
BLOODWORTH J.
Azathioprine in the long term treatment of lupus nephritis
(Abstract).
Kidney Int., 6, 56A, 1974
176. KANYEREZI B.R., LWANGA S.K., BLOCH K.J.
Fibrinogen degradation products in serum and urine of pat-
-ients with systemic lupus erythematosus. Relation to ren-
-al disease and pathogenic mechanism.
Arthritis Rheum., 14, 267-275, 1971
177. KEITH N.M., ROWNTREE L.G.
A study of the renal complications of disseminated lupus
erythematosus : report of 4 cases.
Tr.A.Am.Physicians, 37, 487, 1922
178. KELLUM R.E., HASERICK J.R.
Mechlorethamine therapy for systemic lupus nephropathy.
Arch.Derm., 87, 289-298, 1963
179. KELLUM R.E., HASERICK J.R.
Systemic lupus erythematosus. A statistical evaluation
of mortality based on a consecutive series of 299 patients.
Arch.Intern.Med., 113, 200-207, 1964
180. KHAN M.A., SBAR S.
Cryptococcal meningitis in steroid-treated systemic lupus
erythematosus.
Postgrad.Med.J., 51, 660-662, 1975
181. KJELLSTRAND C.M.
Side effects of steroids and their treatment.
Transplant.Proc., 7, 123-129, 1975
182. KLASSEN J., ANDRES G.A., BRENNAN J.C., Mc CLUSKEY R.T.
An immunologic renal tubular lesion in man.
Clin.Immunol.Immunopathol., 1, 69-83, 1972
183. KLEMPERER P., POLLACK A.D., BAEHR G.
Pathology of disseminated lupus erythematosus.
Arch.Pathol., 32, 569-631, 1941

184. KLIPPEL J.H., DECKER J.L.
Relative macrocytosis in cyclophosphamide and azathioprine therapy.
JAMA, 229, 180-181, 1974
185. KOFFLER D., AGNELLO V., CARR R.I., KUNKEL H.G.
Variable patterns of immunoglobulin and Complement deposition in kidneys of patients with systemic lupus erythematosus.
Amer.J.Pathol., 56, 305-316, 1969
186. KOFFLER D., AGNELLO V., CARR R.I., KUNKEL H.G.
Anti-DNA antibodies and renal lesions in patients with systemic lupus erythematosus.
Transplant.Proc., 1, 933-938, 1969
187. KOFFLER D., AGNELLO V., KUNKEL H.G.
Polynucleotide immune complexes in serum and glomeruli of patients with systemic lupus erythematosus.
Amer.J.Pathol., 74, 109-124, 1974
188. KOFFLER D., AGNELLO V., THOBURN R., KUNKEL H.G.
Systemic lupus erythematosus ; prototype of immune complex nephritis in man.
J.Exper.Med., 134, 169 s - 179 s, 1971
189. KOHLER P.F., BENSEL R.T.
Serial Complement component alterations in acute glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus.
Clin.Exper.Immunol., 4, 191-202, 1969
190. KRISHMAN C., KAPLAN M.H.
Immunopathologic studies of systemic lupus erythematosus. II. Antinuclear reaction of γ globulin eluted from homogenates and isolated glomeruli of kidneys from patients with lupus nephritis.
J.Clin.Invest., 46, 569-579, 1967
191. KROGHJENSEN M.
Effect of azathioprine on the chromosome Complement of human bone-marrow cells.
Intern.J.Cancer, 5, 147-151, 1970
192. LAGRUE G., BARIETY J., DRUET P., RICHER M., HIRBEC G.
Deux observations de glomérulopathie à dépôts apparemment primitives. Guérison sous immunodépresseurs. Apparition ultérieure d'un LED aigu sans atteinte rénale.
J.Urol.Néphrol., 78, 997-998, 1972

193. LAGRUE G., KAZANDJAN M., OLIVIER-MARTIN F.
Les corticoïdes en néphrologie.
Rev.Méd., 21, 1387-1397, 1972
194. LAMBERT P.H.
Glomerulonephritis in NZB/W mice.
Proc. IVth Intern.Congr.Nephrol., Stockholm 1969
S. Karger Editor, Basel, 44-50, 1970
195. LARSEN T.E., GHADIALLY F.N.
Cilia in lupus nephritis.
J.Pathol., 114, 69-73, 1974
196. LEMMEL E.M., HURD E.R., ZIFF M.
Differential effects of 6 mercaptopurine and cyclophosphamide
on auto-immune phenomena in NZB mice.
Clin.Exper.Immunol., 8, 355-362, 1971
197. LEVITT J.I.
Determination of renal function after discontinuation of
long term prednisone-azathioprine therapy in primary renal
disease.
New Engl.J.Med., 282, 1125-1127, 1970
198. LEWIS E.J., CARPENTER C.B., SCHUR P.H.
Serum Complement levels in human glomerulonephritis.
Ann.Intern.Med., 75, 555-560, 1971
199. LIBIT S.A., BURKE B., MICHAEL A.F., VERNIER R.L.
Extramembranous glomerulonephritis in childhood. Relation-
-ship to systemic lupus erythematosus.
J.Pediatrics, 88, 394-402, 1976
200. LIES R.B., MESSNER R.P., WILLIAMS R.C.
Relative T-cell specificity of lymphocytotoxins from
patients with SLE.
Arthritis Rheum., 16, 369-375, 1973
201. LIPSMEYER E.A.
Development of malignant cerebral lymphoma in a patient
with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression.
Arthritis Rheum., 15, 183-186, 1972
202. LONGSTRETH P.L., KOROBKIN M., PALUBINSKAS A.J.
Renal microaneurysms in a patient with systemic lupus erythem-
-atosus.
Radiology, 113, 65-66, 1974

203. Mc CLUSKEY R.T., KLASSEN S.
Immunologically mediated glomerular, tubular and interstitial renal disease.
New Engl.J.Med., 288, 564-570, 1973
204. Mc COY R.C.
Nuclear localization of immunoglobulin in renal biopsies of patients with lupus nephritis.
Amer.J.Pathol., 68, 469-478, 1972
205. Mc DOUGAL J.S., HARISDANGKUL V., CHRISTIAN C.L.
Naturally occurring low molecular weight IgM in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and macroglobulinemia.
II. Structural studies and comparison of some physicochemical properties of reduced and alkylated IgM and low molecular weight IgM .
J.Immunol., 115, 223-229, 1975
206. Mc GEE C.D., MAKOWSKI E.L.
Systemic lupus erythematosus in pregnancy.
Amer.J.Obstetr.Gynec., 107, 1008-1012, 1970
- 207. Mc INTOSH R.M., KAUFMAN D.B., GRISWOLD W., SMITH F.G., VERNIER R.L.
Glomerular localization of fibrinogen. Clinicopathologic, prognostic and therapeutic considerations.
J.Chron.Dis., 24, 787-800, 1971
208. Mc INTOSH R.M., TINGLOF B., KAUFMAN D.B., DORNFELD L., GONICK H., SMITH F.G., VERNIER R.L.
Immuno-histology in renal diseases. Diagnostic, prognostic, therapeutic and etiologic value and limitations.
Quart.J.Med., 40, 385-390, 1971
209. Mc KAY I.R.
Chronic lupus erythematosus : observations on long term survivors of "suppressive" therapy of lupus nephritis with prednisolone.
In : "Glomerulonephritis", KINCAID-SMITH P., MATHEW T.M., BECKER E.L., Editors, 1, 1211-1217, 1973
John Wiley and Sons, publish., N.Y.
210. Mc KAY I.R., CHAN D., ROBSON G.
Prednisolone treatment of lupus nephritis : effect of high doses on course of disease, renal function, histological lesions and immunological reactions.
Aust.Ann.Med., 19, 123-130, 1970

211. MAHER J.F., SCHREINER G.E.
Treatment of lupus nephritis with azathioprine.
Arch.Intern.Med., 125, 293-298, 1970
212. MARCHESI S.L., APTEKAR R.G., STEINBERG A.D., GRALNICK H.R.
DECKER J.L.
Urinary fibrin split products in lupus nephritis, correlation with other parameters of renal disease.
Arthritis Rheum., 17, 158-164, 1974
213. MASON M., BROWNJOHN A.M., HARRIS J., WOODLAND J.
Treatment of systemic lupus erythematosus.
(Letter).
Brit.Med.J., 2, 422, 1973
214. MEISLIN A.G., ROTHFIELD N.
Systemic lupus erythematosus in childhood.
Pediatrics, 42, 37-49, 1968
215. MELLORS R.C., MELLORS J.W.
Antigen related to mammalian type-C RNA viral p 30 proteins is located in renal glomeruli in human systemic lupus erythematosus.
Proc.Nat.Acad.Sci., USA, 73, 233-237, 1976
216. MERY J.Ph.
Les manifestations rénales du lupus érythémateux disséminé.
Rev.Prat., 26, 949-965, 1976
217. MERY J.Ph., BOELAERT J., MOREL-MAROGER L.
Serial histology and immunofluorescence in lupus nephritis.
Proc. Vth Intern.Congr.Nephrol., Mexico 1972,
S. KARGER Edit., Basel, 1, 181-185, 1974
218. MERY J. Ph., KREIS H., De MONTERA H., MOREL-MAROGER L.
Remarquable régression des lésions histologiques dans une forme très grave de glomérulonéphrite lupique.
J.Urol.Néphrol., 74, 1028-1038, 1968
219. MERY J. Ph., MOREL-MAROGER L., BOELAERT J.
Glomerulonephritis in SLE.
(Letter to the Editor).
New Engl.J.Med., 292, 480-481, 1975
220. MERY J. Ph., MOREL-MAROGER L., BOELAERT J., RICHET G.
Evolution anatomoclinique des glomérulites diffuses et focales au cours du lupus érythémateux disséminé.
J.Urol.Néphrol., 79, 321-332, 1973

221. MERY J. Ph., SRAER J.D., MOREL-MAROGER L., RICHET G.
Les manifestations rénales du lupus érythémateux disséminé.
Rev.Méd., 1, 27-42, 1971
222. MESSNER R.P., KENNEDY M.S., JELINEK J.G.
Anti-lymphocyte antibodies in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum., 18, 201-206, 1975
223. MICHAEL A.F., VERNIER R.L., DRUMMOND K.N., LEVITT J.I.,
HERDMAN R.C., FISH A.J., GOOD R.A.
Immunosuppressive therapy of chronic renal disease.
New Engl.J.Med., 276, 817-828, 1967
224. MICHLMAYR G., PATHOULI C., HUBER C.H., HUBER H.
Antibodies for T-lymphocytes in systemic lupus erythematosus.
Clin.Exper.Immunol., 24, 18-25, 1976
225. MIESCHER P.A.
Immunosuppressive therapy for systemic lupus erythematosus.
Proc. IVth Intern.Congr.Nephrol., Stockholm 1969,
S. Karger Edit., Basel, 3, 57, 1970
226. MILLER J.J., WILLIAMS G.F., LEISSRING J.C.
Multiple late complications of therapy with cyclophosphamide
including ovarian destruction.
Amer.J.Med., 50, 530-535, 1971
227. MINETTI L., Di BELGIOJOSO G.B., TARANTINO A., ROUATI C.,
CIVATI G., IMBASCIATI E.
Segni immunoistologici di attivita della nefrite lupica.
Studio clinico-istologico i 25 casi.
Minerva Nefrol., 20, 136-147, 1973
228. MONIER J.C., THIVOLET J.
Patterns of antinuclear antibody fluorescence in leucocytes
and hepatocytes.
Rev.Europ.Et.Clin.Biol., 17, 582-591, 1972
229. MONIER J.C., THIVOLET J., SEPETJIAN M.
Analogues animaux du lupus érythémateux aigu disséminé.
Dédutions étiologiques et pathogéniques sur le LEAD humain.
Lyon Méd., 227, 413-422, 1972
230. MOREL-MAROGER L., MERY J. Ph., RICHET G.
Lupus nephritis : immunofluorescence in 54 cases.
In : "Glomerulonephritis", KINCAID-SMITH P., MATHEW T.H.,
BECKER E.L., Editors, 1, 1183-1186, 1973
John Wiley and Sons, publish., N.Y.

231. MORRIS J.L., ZIZIC T.M., SHULMAN L.E., STEVENS M.B.
Clinical significance of antinuclear antibodies with hypo-
complementemia.
John Hopkin's Med.J., 133, 321-328, 1973
232. MUEHRCKE R.C., KARK R.M., PIRANI C.L., POLLAK V.E.
Lupus nephritis : a clinical and pathologic study based on
renal biopsies.
Medicine, 36, 1-145, 1957
233. MUKHERJEE A.P.
Lupus nephropathy.
Brit.J.Clin.Pract., 28, 127-130, 1974
234. MULLI J.C., CRUCHAUD A.
Anticorps contre différents antigènes nucléaires (notamment
DNA et RNA protéine) dans le lupus érythémateux disséminé
avec et sans atteinte rénale et dans les autres maladies du
collagène.
Schweiz.Med.Wschr., 105, 1724-1725, 1975
235. MUNTHE E., BRODWALL E.K., PHYRI A., NATVIG J.B.
Immunopathological changes during immunosuppressive treatment
of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus.
Acta Med.Scand., 196, 291-299, 1974
236. NANRA R.S., KINCAID-SMITH P.
Lupus nephritis : clinical course in relation to treatment.
In : "Glomerulonephritis", KINCAID-SMITH P., MATHEW T.H.,
BECKER E.L., Editors, 1, 1193-1210, 1973
John Wiley and Sons, publish., N.Y.
237. NATALI P.G., TAN E.M.
Experimental renal disease induced by DNA-anti DNA immune
complexes.
J.Clin.Invest., 51, 345-355, 1972
238. O'REGAN S., SMITH M., DRUMMOND K.N.
Immune complex infusion in the Rat. Renal functional and morph-
-ological changes.
Clin.Exper.Immunol., 24, 110-115, 1976
239. PATY J.G., jr., SIENKNECHT C.W., TOWNES A.S., HANISSIAN A.S.,
MILLER J.B., MASI A.T.
Impaired cell-mediated immunity in systemic lupus erythemato-
-sus.
Amer.J.Med., 59, 769-779, 1975

240. PELTIER A.A.
Diagnostic biologique du lupus érythémateux aigu disséminé.
Rev.Prat., 26, 969-976, 1976
241. PERRIN L.H., LAMBERT P.H., MIESCHER P.A.
Properdin levels in systemic lupus erythematosus and membrano-proliferative glomerulonephritis.
Clin.Exper.Immunol., 16, 575-581, 1974
242. PERRIN L.H., LAMBERT P.H., MIESCHER P.A.
Complement breakdown products in plasma from patients with systemic lupus erythematosus and patients with membrano-proliferative or other glomerulonephritis.
J.Clin.Invest., 56, 165-176, 1975
243. PERRIN L.H., LAMBERT P.H., NYDEGGER V.E., MIESCHER P.A.
Quantitation of C3 PA (properdin factor B) and other Complement components in disease associated with a low C3 level.
Clin.Immunol.Immunopathol., 2, 16-27, 1973
244. PETRANYI G., LEOVEY A., SZEGEDI G., KAKUK G., BOBORY J.
Therapy of auto-immune nephropathy with steroids and cytostatics. A follow-up study of 80 patients and of 16 years.
Acta Med.Acad.Sci.Hungar., 28, 97-106, 1971
245. PHILLIPS P.E.
The virus hypothesis in systemic lupus erythematosus.
Ann.Intern.Med., 83, 709-715, 1975
246. PILLAY V.K.G., WILSON D.M., ING T.S., KARK R.M.
Fungus infection in steroid treated systemic lupus erythematosus.
JAMA, 205, 261-265, 1968
247. PINCUS T., BLACKLOW N.R., GRIMLEY P.M., BELLANTI J.A.
Glomerular microtubules of systemic lupus erythematosus.
Lancet, 2, 1058-1061, 1970
248. PINCUS T., SCHUR P.H., ROSE J.A., DECKER J.L., TALAL N.
Measurement of serum DNA-binding activity in systemic lupus erythematosus.
New Engl.J.Med., 281, 701-705, 1969
249. PIRANI C.L., POLLAK V.E., SCHWARTZ F.D.
The reproductibility of semi quantitative analysis of renal histology.
Nephron, 1, 230-237, 1964

250. POLLAK V.E., PIRANI C.L.
Renal histologic findings in systemic lupus erythematosus.
Mayo Clinic Proc., 44, 630-644, 1969
251. POLLAK V.E., PIRANI C.L.
Pathology of the kidney in systemic lupus erythematosus.
In : "Lupus Erythematosus", DUBOIS E.L. Editor, Los Angeles
2nd edition, 72-89, 1974
252. POLLAK V.E., PIRANI C.L., DUJOVNE I., DILLARD M.G.
The clinical course of lupus nephritis ; relationship to
renal histologic findings.
In : "Glomerulonephritis", KINCAID-SMITH P., MATHEW T.H.,
BECKER E.L., Editors, 1, 1167-1181, 1973
John Wiley and Sons, publish., N.Y.
253. POLLAK V.E., PIRANI C.L., KARK R.M.
Effects of large doses of prednisone on the renal lesions
and life span of patients with lupus glomerulonephritis.
J.Lab.Clin.Med., 57, 495-511, 1961
254. POLLAK V.E., PIRANI C.L., SCHWARTZ F.D.
The natural history of the renal manifestations of systemic
lupus erythematosus.
J.Lab.Clin.Med., 63, 537-550, 1964
255. PONTICELLI C., IMBASCIATI E., BRANCACCIO D., TARANTINO A.
RIVOLTA E.
Acute renal failure in systemic lupus erythematosus.
Brit.Med.J., 3, 716-719, 1974
256. POPOWNIK K.L., NAKAMOTO S., BRAUN W.E., GIFFORD R.W., jr.,
STRAFFON R.
Successful renal transplantation in systemic lupus erythem-
-atosus.(Abstract).
Ann.Intern.Med., 78, 828-829, 1973
257. PRUNIERAS M., GRUPPER C., DUREPAIRE R.
Les inclusions de type lupus. Historique, intérêt théorique
et pratique.
Nouv.Presse Méd., 3, 1493-1498, 1974
258. PURITZ E.M., YOUNT W.J., NEWELL M., UTSINGER P.D.
Immunoglobulin classes and Ig G subclasses of human anti-nucl-
ear antibodies. A correlation of Complement fixation and
the nephritis of systemic lupus erythematosus.
Clin.Immunol.Immunopathol., 2, 98-113, 1973

259. RABHAN N.B., MINKIN W.
Criteria for classification of systemic lupus erythematosus.
JAMA, 231, 846, 1975
260. REISCHLIN M., MATTIOLI M.
Correlation of a precipitin reaction to a RNA protein anti-
-gen and a low prevalence of nephritis in patients with
systemic lupus erythematosus.
New Engl.J.Med., 286, 908-911, 1972
261. Renal transplantation in congenital and metabolic diseases.
A report from the ASC / NIH Renal Transplant Registry.
JAMA, 232, 148-153, 1975
262. REYMONDON D.
Confrontation clinique et immunopathologique dans le lupus
érythémateux.
Thèse de Doctorat en Médecine, Lyon, 1976
263. REZA M.J., DORNFELD L., GOLDBERG L.S.
Hydralazine therapy in hypertensive patients with idiopathic
systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum., 18, 335-338, 1975
264. ROBERT M., MONIER J.C., REVILLARD J.P.
Anticorps "naturels" lymphocytotoxiques chez les souris auto-
immunes SWAN et chez les souris thymectomisées.
Communication (Résumé). Ann.Immunol., 126 C, 366, 1975
265. RODNAN G.P.
Sixth. Primer on the rheumatic diseases.
Eighth. Systemic lupus erythematosus.
JAMA, 224, 701-711, 1973
266. ROSENTHAL C.J., FRANKLIN E.C.
Depression of cellular mediated immunity in systemic lupus
erythematosus.
Arthritis Rheum., 18, 207-217, 1975
267. ROSENTHAL A.S., THOMISON J.B.
Alterations in the histopathology of systemic lupus erythem-
-atosus with steroid therapy.
Arthritis Rheum., 7, 502-512, 1964
268. ROTHFIELD N.F.
General considerations on the treatment of systemic lupus
erythematosus.
Mayo Clinic Proc., 44, 691-696, 1969

269. ROTHFIELD N.F., Mc CLUSKEY R.T., BALDWIN D.S.
Renal disease in systemic lupus erythematosus.
New Engl.J.Med., 269, 537-544, 1963
270. ROTHFIELD N.F., ROSS H.A., MINTA J.O., LEPOW I.H.
Glomerular and dermal deposition of properdin in systemic
lupus erythematosus.
New Engl.J.Med., 287, 681-685, 1972
271. ROTHFIELD N.F., STOLLAR B.D.
The relation of immunoglobulin class, pattern of antinuclear
antibody, and Complement-fixing antibody to DNA, in sera
from patients with systemic lupus erythematosus.
J.Clin.Invest., 46, 1785-1794, 1967
272. ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M.
Néphrologie pédiatrique.
Flammarion Edit., Paris, 1 vol., 229, 1973
273. RUSSEL P.J., HICKS J.D.
Cyclophosphamide treatment of renal disease in (NZB/NZW) F1
hybrid mice.
Lancet, 1, 440-446, 1968
274. SAMOJLOVA S.I.
Signification clinique de la lymphocyturie dans la néphrite
lupique.
Ther.Ark., 45, 55-59, 1973
275. SCHMITT D., MONIER J.C., PERROT H., THIVOLET J.
Analogie ultrastructurale entre les lésions rénales des sou-
ris SWAN avec auto-anticorps antinucléaires et celles du
lupus érythémateux aigu disséminé humain.
CR.Acad.Sc.Paris, D, 275, 623-626, 1972
276. SCHNEIDER J., CHIN W., FRIOU G.J., COOPER S.M., HARDING B.
HILL R.L., QUISMORIO F.P.
Reduced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in
systemic lupus erythematosus.
Clin.Exper.Immunol., 20, 187-192, 1975
277. SCHUR P.H., MOROZ L., KUNKEL H.G.
Precipitating antibodies to a ribosomal antigen in the serum
of patients with systemic lupus erythematosus.
Immunochemistry, 4, 447, 1967
278. SCHUR P.H., SANDSON J.
Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus
erythematosus.
New Engl.J.Med., 278, 533-538, 1968

279. SCHURCH W.
Morphologie und Lokalisation der Hematoxylin Körperchen
bei Lupus Nephritis.
Virchows Arch.A., 359, 331-344, 1973
280. SCHWARTZ D., FLAMANT R., LELLOUCH J.
L'essai thérapeutique chez l'Homme.
Flammarion Edit., Paris, 1 vol., 297, 1970
281. SCOTT D.G., ROWELL N.R.
Immuno-histological studies of the kidney in systemic lupus
erythematosus and systemic sclerosis, using antisera to Ig G,
C 3, fibrin, and human renal glomeruli.
Ann.Rheum.Dis., 33, 473-481, 1974
282. SEEDAT Y.K.
Treatment of systemic lupus erythematosus with renal insuff-
iciency.
Brit.Med.J., 3, 237, 1973
283. SELROOS O., EDGREEN J.
Lupus-like syndrome associated with pulmonary reaction to
nitrofurantoin.
Acta Med.Scand., 197, 125-129, 1975
284. SHARON E., KAPLAN D., DIAMOND H.S.
Exacerbation of systemic lupus erythematosus after withdrawal
of azathioprine therapy.
New Engl.J.Med., 288, 122-124, 1973
285. SHARP G.C., IRVIN W.S., LAROQUE R.L., VELEZ C., DALY V.,
KAISER A.D., HOLMAN H.R.
Association of auto-antibodies to different nuclear antigens
with clinical patterns of rheumatic disease and responsiveness
to therapy.
J.Clin.Invest., 50, 350-359, 1971
286. SHELP W.D., BLOODWORTH J.M.B., RIESELBACH R.E.
Effect of azathioprine on renal histology and function in lupus
lupus nephritis.
Arch.Intern.Med., 128, 566-573, 1971
287. SILBER S.J., GIKAS P.W., Mc DONALD F.D.
Active lupus glomerulitis and hematoxylin bodies with normal
urinalysis.
J.Urol., 106, 812-814, 1971
288. SIMON N., COHEN H., GLICK G., KANTER A., LEVIN B.
PIRANI C.L.
Clinical pathology conference.
Amer.Heart J., 86, 539-552, 1973

289. SNAITH M.L., HOLT J.M., OLIVER D.O., DUNHILL M.S., HALLEY W. STEPHENSON A.C.
Treatment of patients with systemic lupus erythematosus including nephritis, with chlorambucil .
Brit.Med.J., 2, 197-201, 1973
290. STEINBERG A.D.
Efficacy of immunosuppressive drugs in rheumatic diseases.
Arthritis Rheum., 16, 92-96, 1973
291. STEINBERG A.D., DECKER J.L.
The management of lupus nephritis.
(Editorial).
Ann.Intern.Med., 73, 1035-1036, 1970
292. STEINBERG A.D., DECKER J.L.
A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis.
Arthritis Rheum., 17, 923-937, 1974
293. STEINBERG A.D., DECKER J.L., APTEKAR R.G.
Complete ten weeks trial of cyclophosphamide or azathioprine or placebo in lupus nephritis.(Abstract).
Arthritis Rheum., 16, 572, 1973
294. STEINBERG A.D., KALTREIDER H.B., STAPLES P.J., GOETZL E.J. TALAL N., DECKER J.L.
Cyclophosphamide in lupus nephritis : a controlled trial.
Ann.Intern.Med., 75, 165-171, 1971
295. STEINBERG A.D., PLOTZ P.H., WOLFF S.M., WONG V.G., AGUS S.G. DECKER J.L.
Cytotoxic drugs in treatment of non malignant diseases.
Ann.Intern.Med., 76, 619-642, 1972
296. STEINBERG A.D., SALISBURY K.W., HADLER N.M., MIERS G.H.,jr., DECKER J.L.
Controlled trial azathioprine, cyclophosphamide or placebo in lupus nephritis.(Abstract).
Arthritis Rheum., 15, 456, 1972
297. STRAUCH B.S., HAYSLETT J.P.
Kidney disease and pregnancy.
Brit.Med.J., 4, 578-582, 1974

298. STRIKER G.E., KELLY M.R., QUADRACCI L.J., SCRIBNER B.H.
The course of lupus nephritis : clinical-pathological correlation of 50 patients.
In : "Glomerulonephritis", KINCAID-SMITH P., MATHEW T.H.,
BECKER E.L., Editors, 1141-1166, 1973.
John Wiley and Sons, publish., N.Y.
299. STUHLINGER W.D., VERROUST P.J., MOREL-MAROGER L.
Detection of circulating soluble immune complexes in patients with various renal diseases.
Immunology, 30, 43-47, 1976
300. SUC J.M., CONTE J.J., MIGNON-CONTE M.A.
Les possibilités thérapeutiques dans les néphropathies lupiques.
Nouv.Presse Méd., 4, 85-90, 1975
301. SVENSSON B.O.
Serum factors causing impaired macrophage function in systemic lupus erythematosus.
Scand.J.Immunol., 4, 145-150, 1975
302. SYLIM V., SPARGO B.
Immunosuppressive treatment of autologous immune complex nephritis in rats.
J.Lab.Clin.Med., 81, 661-670, 1973
303. SZTEJNBOK M., STEWART A., DIAMOND H., KAPLAN D.
Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus : a controlled study.
Arthritis Rheum., 14, 639-645, 1971
304. TALAL N.
Immunologic and viral factors in the pathogenesis of lupus erythematosus.
Arthritis Rheum., 13, 887-894, 1970
305. TALAL N.
Antibodies binding 3H-Reovirus RNA in systemic lupus erythematosus.
Clin.Immunol.Immunopathol., 1, 230-233, 1973
306. TALAL N., PILLARISSETTY R.
IgM and IgG antibodies to DNA, RNA and DNA : RNA, in systemic lupus erythematosus.
Clin.Immunol.Immunopathol., 4, 24-31, 1975
307. TAN E.M., SCHUR P.H., CARR R.I., KUNKEL H.G.
Deoxyribonucleic acid, DNA, and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus.
J.Clin.Invest., 45, 1732-1740, 1966

308. TAREEVA I.E., SEROV V.V., KUPRIYANOVA L.A.
Inclusions intra-endothéliales dans le lupus érythémateux systémique.
Bjull.Eksper.Biol.Med. S S S R, 77, 119-121, 1974
309. TCHOUKANOV C.
Immunosuppressive treatment of lupus nephropathy.
Ann.Immunol. Poland, 5, 63-68, 1973
310. THIVOLET J., BEYVIN A.J., LEMOT J.
Elution des anticorps fixés in vivo au niveau de la peau au cours du pemphigus, de la pemphigoïde bulleuse et du lupus érythémateux aigu disséminé.
Lyon Méd., 227, 241-245, 1972
311. THIVOLET J., MONIER J.C., RUEL J.P., RICHARD M.H.
Antinuclear auto-antibodies in SWISS mice thymectomized at birth.
Nature, 214, 1134-1136, 1967
312. TISHER C.C., KELSOM B., ROBINSON R.R., GUNNELS J.C., BURKHOLDER P.M.
Intra-endothelial inclusions in kidneys of patients with systemic lupus erythematosus.
Ann.Intern.Med., 75, 537-547, 1971
313. TONIETTI G., OLDSTONE M.B.A., DIXON F.J.
The effect of induced chronic viral infections on the immunologic diseases of New Zealand mice.
J.Exper.Med., 132, 89-109, 1970
314. Treatment of systemic lupus erythematosus with steroids. Report to The Medical Research Council by The Collagen Diseases and Hypersensitivity Panel.
Brit.Med.J., 2, 915-920, 1961
315. WALKER S.E., BOLE G.G., jr.
Selective suppression of auto-antibody responses in NZB/NZW mice treated with long term cyclophosphamide.
Arthritis Rheum., 18, 265-272, 1975
316. WARA D.W., REITER E.O., DOYLE N.E., GEWORZ H., AMMANN A.J.
Persistent C1q deficiency in a patient with lupus erythematosus - like syndrome.
J.Pediatrics, 86, 743-745, 1975
317. WARDLE E.N.
Treatment of SLE nephritis. (Letter).
Brit.Med.J., 2, 421-422, 1973
- .../..

318. WEST C.D., RULEY E.J., FORRISTAL J., DAVIS N.C.
Mechanisms of hypocomplementemia in glomerulonephritis.
Kidney Int., 3, 116-125, 1973
319. WILLIAMS R.C., DEBOARD J.R., MELLBYE O.J., MESSNER R.P.
LINDSTROM F.D.
Studies of T and B lymphocytes in patients with connective
tissue diseases.
J.Clin.Invest., 52, 283-295, 1973
320. WILSON C.B., DIXON F.I.
Diagnosis of immunopathologic renal disease.
Kidney Int., 5, 389-401, 1974
321. YAKUB Y.N., FREEMAN R.B., LEDDY J.P., PABICO R.C.
Recurrence of lupus nephritis in kidney allografts.
(Abstract).
Kidney Int., 6, 115A, 1974
322. ZECH P.
Les insuffisances rénales aiguës du lupus érythémateux
disséminé.
Cah.Méd.Lyon., 48, 1797-1802, 1972
323. ZECH P., RICHARD P., BLANC-BRUNAT N., LABEEUW M., COLON S.
POZET N., DUPONT E., FRIES D., TRAEGER J.
Evolution de la néphropathie du lupus érythémateux disséminé,
influence du traitement sur la symptomatologie clinique,
les fonctions rénales et l'histologie.
J.Urol.Néphrol., 78, 987-993, 1972
324. ZIMMERMAN S.W., JENKINS P.G., SHEL P W.D., BLOODWORTH J.M.B., jr.
BURKHOLDER P.M.
Progression from minimal or focal to diffuse proliferative
lupus nephritis.
Lab.Invest., 32, 665-672, 1975
325. ZUBLER R.H., LANGE G., LAMBERT P.H., MIESCHER P.A.
Detection of immune complexes in unheated sera by a modified
¹²⁵I-C 1q binding test.
J.Immunol., 116, 232-235, 1976
326. ZWEIMAN B., KORNBLUM J., CORNOG J., HILDRETH E.A.
The prognosis of lupus nephritis. Role of clinical-pathologic
correlations.
Ann.Intern.Med., 69, 441-462, 1968

Liste des Malades

Numéro =====	Nom Prénom ==== =====	Sexe =====	Numéro Dossier Archives Clinique de Néphrologie =====
1.	A. Mireille	F	21 175
2.	A. Brigitte	F	3 959
3.	B. Alain	M	19 083
4.	B. Marguerite	F	19 644
5.	B. Joseph	M	9 088
6.	B. Sylvestre	M	21 614
7.	B. Huguette	F	11 253
8.	B. Colette	F	13 201
9.	B. Michèle	F	20 740
10.	B. Odette	F	8 172
11.	B. Lucette	F	9 200
12.	C. Carmen	F	10 308 bis
13.	C. Simone	F	5 081
14.	C. Jeanine	F	19 421
15.	C. Henriette	F	13 287
16.	C. Yvonne	F	15 043
17.	C. Chantal	F	20 186
18.	C. Emile	M	3 117
19.	C. Guy	M	17 570
20.	C. Anne-Claude	F	21 137
21.	D. Andrée	F	18 482
22.	D. Fernande	F	19 435
23.	D. Camille	M	15 751
24.	D. Marie-Jeanne	F	10 206
25.	D. Clotilde	F	11 786
26.	D. Andrée	F	6 944
27.	D. Emma	F	20 146
28.	F. Marie-Paule	F	7 061
29.	F. Philippe	M	17 455 (Pr François,S bis)
30.	G. Petrus	M	2 207 (Pr Thivolet,Dermat.)
31.	G. Armande	F	8 847
32.	G. Thérèse	F	18 045
33.	G. Roger	M	17 983
34.	G. Maria	F	21 551
35.	G. Flore	F	15 207
36.	G. Marie-Antoinette	F	6 822
37.	G. Marcel	M	15 187
38.	G. Monique	F	9 938
39.	G. Suzanne	F	13 377
40.	G. Bariza	F	16 520
41.	H. Cécile	F	16 930
42.	J. Gilberte	F	16 579
43.	J. Monique	F	17 287

.../..

.../... Liste des Malades.

Numéro =====	Nom Prénom ==== =====	Sexe =====	Numéro Dossier Archives Clinique de Néphrologie =====
44.	J. Eveline	F	10 378
45.	L. Marguerite	F	6 414
46.	L. Monique	F	17 554
47.	L. Nicole	F	15 762
48.	L. Jeanne	F	7 927
49.	M. Giuseppe	M	17 933
50.	M. Pascale	F	10 178
51.	M. Thérèse	F	13 845
52.	M. Christiane	F	10 371
53.	M. Jacqueline	F	12 316
54.	M. Marthe	F	18 781
55.	P. Madeleine	F	6 211
56.	P. Cécile	F	12 099
57.	Q. Elisabeth	F	11 578
58.	Q. Micheline	F	7 967
59.	R. Colette	F	20 226
60.	R. René	M	15 755
61.	R. Augustine	F	20 808
62.	S. Damien	M	16 996
63.	S. Michèle	F	18 265
64.	S. Edmonde	F	6 363
65.	S. Sylvie	F	19 791
66.	S. Jeanne	F	8 398
67.	T. Martine	F	19 818
68.	T. Yvonne	F	3 951
69.	T. Geneviève	F	19 714
70.	T. Gabrielle	F	20 739
71.	T. Joëlle	F	9 774
72.	W. Jeanine	F	14 187
73.	Y. Guy	M	11 913

Table des Matières

	/ p a g e /
	=====
Chapitre I. Introduction	
Historique	1.
But du travail	3.
Sélection des malades	3.
Chapitre II. Caractères étiologiques	7.
Chapitre III. Etude histopathologique	
I. Moyens d'étude	9.
II. Microscopie optique	
Introduction	10.
Etude analytique	10.
Etude synthétique	14.
Discussion	18.
III. Microscopie en immunofluorescence...	22.
Résultats	
Discussion	
IV. Microscopie électronique	27.
Résultats	
Discussion	
V. Evolution anatomique	30.
Analyse des biopsies	
itératives.	
Discussion.	
VI. Conclusion	32.

... / ..

Chapitre IV. Physiopathologie

I. Pathogénie de la maladie lupique....	33.
* Les auto-anticorps....	34.
* Les modifications du système lymphoïde..	36.
* Les immuns-complexes circulants.....	37.
* Théorie actuelle	38.
II. Mécanisme des lésions rénales	40.
Les modèles animaux	
Rôle des immuns-complexes chez l'Homme	
III. Conclusion	45.

Chapitre V. Etude clinique

I. Circonstances de découverte	46.
II. Signes cliniques	47.
La protéïnurie.	
Le syndrome néphrotique	
L'hématurie	
L'anémie	
L'hypertension artérielle	
L'insuffisance rénale	
III. Les données de la littérature	52.
Les symptômes cliniques	
Points particuliers	
IV. Evolution générale de la néphropathie lupique.....	57.
Les malades décédés	
Les rémissions complètes	
Les protéïnuries sans insuffisance rénale.	
L'insuffisance rénale.	
Les glomérulonéphrites extra-membraneuses.	
Discussion.	

Table des matières .../..

/ page /
=====

Chapitre VI. Etude biologique

I. Recherche des cellules LE	64.
II. Les anticorps antinucléaires	65.
III. Les composants du système Complément	67.
IV. Les cryoglobulines	68.
V. Autres examens d'ordre immunologiques.	69.
VI. Conclusion	70.

Chapitre VII. Thérapeutique

I. Introduction	71.
II. Thérapeutique de la néphropathie lupique.	72.
Les possibilités médicamenteuses.....	72.
Analyse des résultats	
dans notre série	78
dans la littérature.....	83.
Complications iatrogènes	
dans notre série	87.
dans la littérature	90.
III. Néphropathie lupique et facteurs déclenchants	92.
La grossesse.	
Médicaments	
et syndrômes "lupus-like"	
L'arrêt de	
la corticothérapie.	
Mesures générales.	
IV. La thérapeutique de l'insuffisance rénale du lupus.....	96.
L'insuffisance rénale aiguë	
L'insuffisance rénale chronique terminale.	
V. Conclusion	97.

Conclusions	99.
-------------------	-----

Bibliographie : 326 références.

Liste des dossiers des malades étudiés.

Table des Matières.

